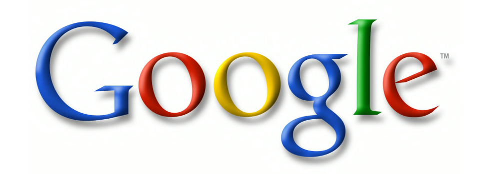




Die Serumbehandlung der Diphtherie.

Von

Dr. F. Ganghofner,
Professor an der Universität in Prag.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1897.

Diese Abhandlung bildet zugleich das **1. Heft** des **I. Supplementbandes** des

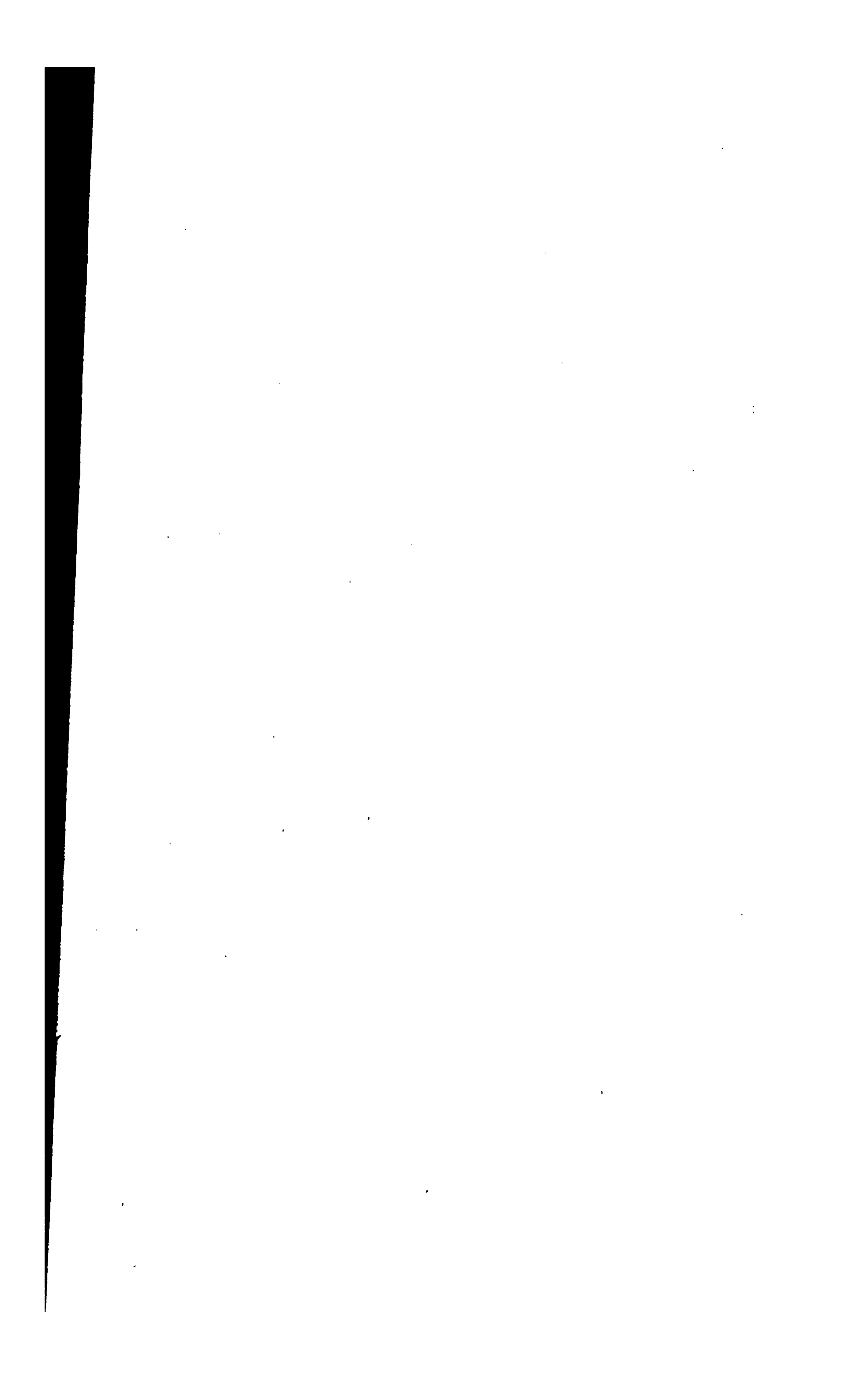
Handbuchs der speciellen Therapie innerer Krankheiten

herausgegeben von

Dr. F. Penzoldt, Professor in Erlangen. und **Dr. R. Stintzing,** Professor in Jena.

Preis für Abnehmer des ganzen Werkes: 1 M. 50 Pf.
Preis für den Einzelverkauf: . . . . . 2 M. — Pf.


LANE
MEDICAL
LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
LEVI COOPER LANE FUND



Handbuch
der
Speciellen Therapie innerer Krankheite

in sechs Bänden.

Bearbeitet von

Prof. Dr. ANGERER, München; Prof. Dr. BABES, Bukarest; Prof. Dr. BÄLZ, Tokio; Prof. D
J. BAUER, München; Prof. Dr. BÄUMLER, Freiburg i. B.; Prof. Dr. BIEDERT, Hagena
Prof. Dr. BINSWANGER, Jena; Prof. Dr. BINZ, Bonn; Prof. Dr. H. BUCHNER, München; Pr
Dr. BÜRKNER, Göttingen; Dr. J. COCHRAN, Montgomery (Alabama U. S. A.); Dozent D
DAHLGREN, Upsala; weiland Dr. DANIELSSEN, Bergen; Prof. Dr. EDINGER, Frankfurt a. M
Oberarzt Dr. EICHHOFF, Elberfeld; Prof. Dr. EMMINGHAUS, Freiburg i. B.; San.-Rat. D
ERLENMEYER, Bendorf; Prof. Dr. EVERSBUSCH, Erlangen; Prof. Dr. FROMMEL, Erlangen; Pr
Dr. GANGHOFNER, Prag; Prof. Dr. GAERTNER, Jena; Prof. Dr. GARRÈ, Rostock; Pr
Dr. GRASER, Erlangen; Dr. H. GUTZMANN, Berlin; Prof. Dr. HAGENBACH-BURCKHAR
Basel; Prof. Dr. v. HEINEKE, Erlangen; Prof. Dr. HENSCHEN, Upsala; Prof. D
HEUBNER, Berlin; Dr. v. HOESSLIN, Neu-Wittelsbach bei München; Prof. Dr. HUSEMAN
Göttingen; Prof. Dr. v. JÜRGENSEN, Tübingen; Prof. Dr. KAPOSI, Wien; Dr. KARTUL
Alexandrien; Dozent Dr. KAUFMANN, Zürich; Prof. Dr. KIESSELBACH, Erlangen; Doze
Dr. KOPP, München; Prof. Dr. LEICHTENSTERN, Köln; Prof. Dr. LENHARTZ, Hamburg; Pro
Dr. v. LEUBE, Würzburg; Prof. Dr. v. LIEBERMEISTER, Tübingen; Prof. Dr. LITTEN, Berlin
Prof. Dr. MADELUNG, Strassburg; Prof. Dr. MARAGLIANO, Genua; Dozent Dr. MENDE
SOHN, Berlin; Prof. Dr. v. MERING, Halle; Med.-Rat Dr. G. MERKEL, Nürnberg; Dr. P
J. MÖBIUS, Leipzig; Prof. Dr. MOELI, Berlin; Prof. Dr. PENZOLDT, Erlangen; Sanitäts
Dr. E. PFEIFFER, Wiesbaden; Geh. Hofrat Dr. L. PFEIFFER, Weimar; Prof. Dr. F. J. PIC
Prag; Dr. RAMDOHR, Leizig; Prof. Dr. RIEDEL, Jena; Prof. Dr. J. ROSENBACH, Götting
Prof. Dr. RUMPF, Hamburg; Prof. Dr. SCHECH, München; Prof. Dr. SCHEDE, Bonn
Hofrat Dr. A. SCHMID, Reichenhall; weiland Oberarzt Dr. HANS SCHMID, Stettin; Pro
Dr. SCHÖNBORN, Würzburg; Geh. Reg.- und Obermedizinalrat Dr. SCHUCHARDT, Gotha
Dozent Dr. O. SEIFERT, Würzburg; Prof. Dr. SONNENBURG, Berlin; Prof. Dr. STINTZIN
Jena; Prof. Dr. v. STRÜMPELL, Erlangen; Prof. Dr. TUCZEK, Marburg; Prof. Dr. (
VIERORDT, Heidelberg; Prof. Dr. v. WINCKEL, München; Medizinalrat Dr. WOLLNER
Fürth; Prof. Dr. ZIEHEN, Jena; Prof. Dr. v. ZIEMSSEN, München,

herausgegeben von

Dr. F. Penzoldt, und **Dr. R. Stintzing,**
Professor in Erlangen, Professor in Jena.

Erster Supplementband.

Erstes Heft:

F. Ganghofner, Die Serumbehandlung der Diphtherie.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1897.

Die Serumbehandlung der Diphtherie.

Von

Dr. F. Ganghofner,
Professor an der Universität in Prag.

Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten.

Herausgegeben von

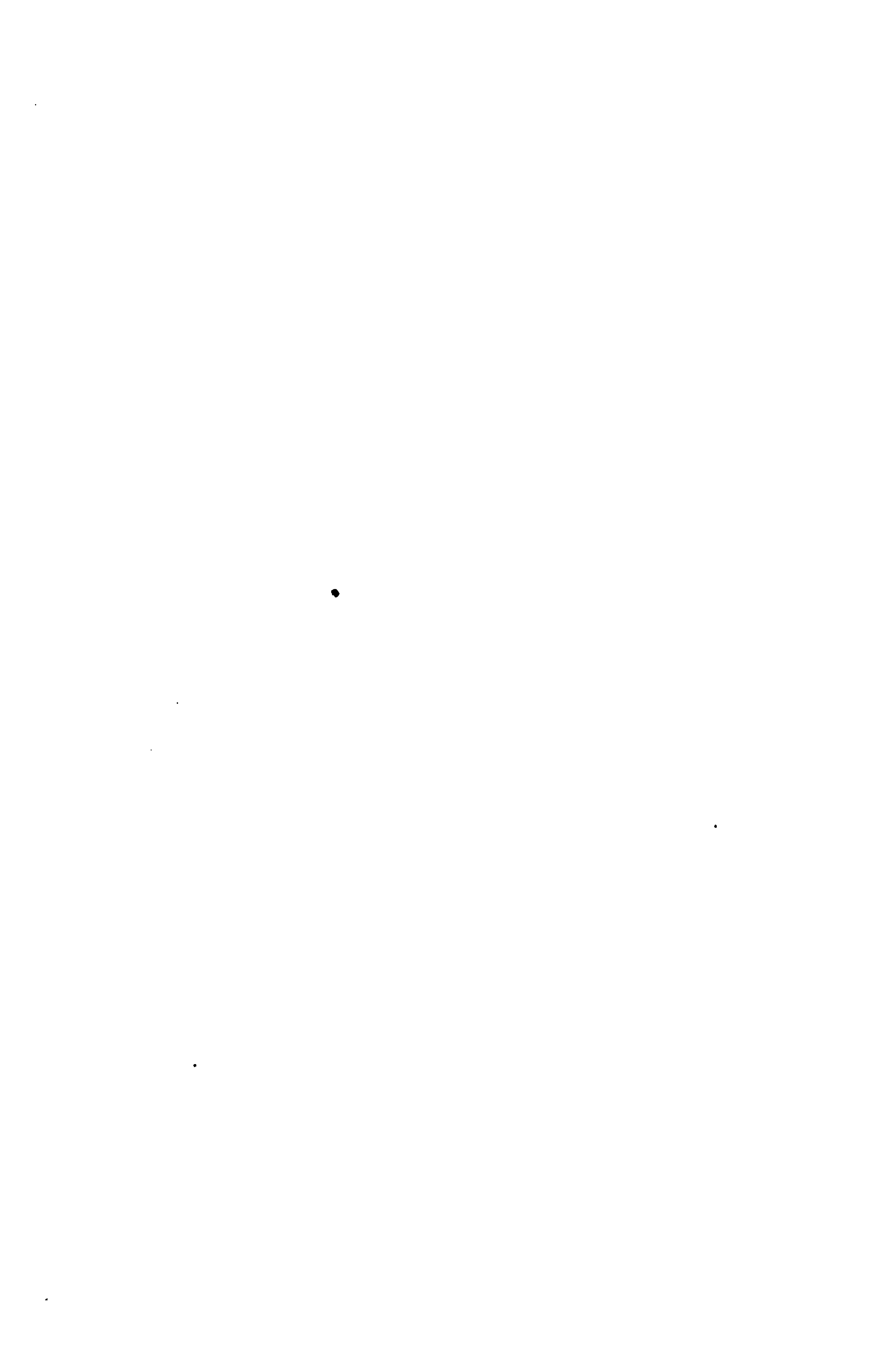
Dr. F. Penzoldt, Professor in Erlangen.
und
Dr. R. Stintzing, Professor in Jena.

Erster Supplementband.

Erstes Heft.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1897.

Inhaltsverzeichnis.



Die Natur und Wirkungsweise der im antidiphtherischen Serum enthaltenen Schutzstoffe.

Die Serumtherapie der Diphtherie beruht auf der im Jahre 1890 von Behring und Kitasato gefundenen Thatsache, daß das Blut und Blutserum von gegen Diphtherie künstlich immun gemachten Tieren andere gesunde Tiere gegen die diphtherische Infektion zu schützen vermag, wenn es denselben subkutan einverleibt wird, ferner auf der von Behring und Wernicke festgestellten Thatsache, daß ein derartiges Blut bezw. Blutserum von genügend hohem Immunitätswerte auch die bereits zur Entwickelung gelangte Erkrankung der Tiere an experimenteller Diphtherie zur Heilung bringt, wenn eine entsprechende Menge von solchem Serum den diphtheriekranken Tieren subkutan eingespritzt wird.

Dies gelingt sowohl bei Infektion der Tiere mit virulenten Diphtheriebacillenkulturen als bei Einverleibung des isolierten Diphtheriegiftes.

Der Heilungsvorgang gestaltet sich folgendermaßen. Injiziert man einem Meerschweinchen die tödliche Dosis von Diphtheriebacillen, so tritt 24 Stunden später an der Injektionsstelle ein weiches, diffuses Oedem auf, das Tier atmet schwer und fühlt sich schlapp an. Nach weiteren 12—24 Stunden nehmen Oedem, Dyspnöe und Schwäche des Tieres stetig zu, so daß es schließlich unfähig wird, sich aufzurichten, wenn es auf die Seite gelegt wird, und in diesem Zustand stirbt es meist nach 36—48-stündiger Krankheit (Kossel).

Behandelt man das krank gewordene Tier mit einer zur Heilung ausreichenden Dosis von immunisierendem Serum, so wird der lokale Prozeß zum Stillstand gebracht und die Tiere bleiben gesund. Dabei erfolgt jedoch nicht Abtötung der Diphtheriebacillen, denn diese leben vorerst an der Infektionsstelle noch weiter. Es sind sonach im Tierkörper durch die Einwirkung des Serums Veränderungen vor sich gegangen, welche es ermöglichen, den lokalen Prozeß abzugrenzen und zugleich das Tier gegen die Wirkung des Diphtheriegiftes zu schützen.

Zur Heilung der bereits entwickelten diphtherischen Erkrankung bei den Versuchstieren ist eine viel größere Dosis Serum erforderlich als zur Immunisierung noch nicht infizierter Tiere. Je mehr Zeit seit Beginn der Erkrankung verflossen ist, desto mehr erhöht sich weiterhin die zur Heilung erforderliche Serumdosis. Die Quantität, welche man von einer bestimmten Serumsorte zur Immunisierung und zur

Heilung benötigt, hängt ab von dem Immunisierungswert des betreffenden Serums.

Haben die Tiere, nachdem man ihnen abgeschwächte Diphtheriekulturen injiziert, die dadurch hervorgerufene Erkrankung überstanden, so besitzen sie bereits einen gewissen Grad von Immunität, dieser steigert sich mehr und mehr bei fortgesetzter Injektion immer größerer Mengen stark giftiger Diphtheriekulturen, und damit erhöht sich auch stetig der Immunisierungs- und Heilwert des von diesen Tieren gewonnenen Blutserums.

Nach der insbesondere von EHRLICH ausgearbeiteten Methode wird zur Bestimmung des Immunisierungswertes des Serums das 10-fache Multiplum der Dosis letalis eines auf seine Konstanz geprüften Diphtheriegiftes mit abgestuften Mengen des auf seinen Immunisierungswert zu prüfenden Serum gemischt und diese Gemische dann Meerschweinchen subkutan injiziert. Jenes Serum, von welchem 0,1 ccm genügt, um die Wirkung einer 10fachen Menge jenes Diphtheriegiftes aufzuheben, bezeichnet man nach BEHRING-EHRLICH als ein Serum, welches den Wert von einer Immunisierungseinheit (J.E.) besitzt.

Aus diesen Tierexperimenten geht hervor, daß das Blut und Blutserum von künstlich gegen die diphtherische Infektion und Intoxikation immunisierten Tieren gewisse Substanzen enthält, welche gesunde Tiere gegen Diphtherie zu schützen und diphtheriekrank gemachte zu heilen vermögen. Man nannte diese hypothetischen Stoffe Schutzstoffe oder Antitoxine.

Ueber die Herkunft und Wirkungsweise dieser Antitoxine gehen die Anschauungen der verschiedenen Forscher auf diesem Gebiete noch vielfach auseinander.

BEHRING erklärte die Antitoxine für specifische Produkte des immunisierten Tierkörpers, während die Ansicht BUCHNER's u. Anderer dahin geht, daß ihnen dieselben specifischen Bakterienzellsubstanzen zu Grunde liegen, welche auch dem betreffenden Gift, also bei der Diphtherie dem Diphtheriegift, sein specifisches Gepräge verleihen.

Nach BUCHNER handelt es sich beim Immunisieren um ein Aufstapeln von specifischen Bakterienzellsubstanzen im Körper, diese erleiden dabei vielleicht eine Modifikation, wobei sie entgiftet und unschädlich werden.

Da das Blut und Blutserum vieler Tiere (ohne Immunisierung derselben) an und für sich baktericide Wirkungen, d. h. die Fähigkeit zeigt, in dasselbe eingedrungene Bakterien zu töten, so schloß BUCHNER daraus, daß in solchem normalen Blute gewisse eiweißartige Substanzen die Rolle von Abwehrstoffen spielen, welche er Alexine nannte.

Dem baktericiden Vermögen des Blutes analog ist nach diesem Forscher eine zweite Eigenschaft des Blutserums, das globulicide Vermögen desselben, wodurch die roten Blutkörperchen einer Tierart im Serum einer anderen zerstört werden. Da BUCHNER ferner im normalen Hundeblutserum auch antitoxische Wirkungen fand, so ist er geneigt, die baktericiden, globuliciden und antitoxischen Fähigkeiten des normalen Blutes als gleichartige Vorgänge anzusehen und die specifische antitoxische Wirkung desselben bei künstlich immunisierten Tieren als eine Steigerung der normalen Fähigkeiten des Blutes in specifischer Richtung zu erklären.

Nach BUCHNER, welcher die Antitoxine für Produkte der ent-

gifteten Bakterienzellen hält, wäre die künstlich erzeugte Immunität eine Summierung der Alexin- und Antitoxinwirkung.

Nach Emmerich wird die Zerstörung der Bakterien und der Bakteriengifte im Körper der immunisierten Tiere durch Stoffe bewirkt, welche Verbindungen der Globuline des Blutes mit Giften der Bakterienzellen darstellen und welche er Immuntoxinproteïne nennt.

Roux's vitalistische Theorie schreibt den Bakteriengiften einen stimulierenden Einfluß auf gewisse Zellen zu, welche dann die Antitoxine produzieren. Die gebildete Antitoxinmenge hängt nicht allein von der Menge des Bakteriengiftes ab, sondern von der Immunisierungsmethode. Vielleicht sind es dieselben Zellen, welche Mikroben zerstören, denen auch die Bildung der Antitoxine zukommt.

Bei der Diphtherie, wo die Bakterien nicht in das Blut gelangen, kommen allerdings baktericide Wirkungen nicht in Betracht und wirkt auch das Serum der immunisierten Tiere nicht baktericid, sondern nur antitoxisch.

Während Dieudonné gegen Buchner's Ansicht, wonach die Antitoxine als modifizierte entgiftete Produkte der specifischen Bakterienzellen anzusehen wären, ähnlich wie Roux, geltend macht, daß die im tierischen Organismus gebildete Antitoxinmenge keineswegs allein von der Menge des zugeführten Bakteriengiftes abhängig ist, hält es Max Gruber für höchst wahrscheinlich, daß die Antitoxine Derivate der Bakteriengifte bezw. anderer Bakterienbestandteile oder Bakterienprodukte darstellen. Der Organismus, sagt Gruber, scheint sich durch eine gewisse Umwandlung der specifischen Bakterienprodukte an der Herstellung der Schutzstoffe zu beteiligen. Vielleicht stellen die Schutzstoffe (Antitoxine) Verbindungen dar, deren eine Komponente vom Tiere, deren andere, specifische von der Bakterienart geliefert wird.

Hueppe, welcher betont, daß man über die Natur der Schutzstoffe noch im Unklaren sei, hält es gleichwohl für sicher, daß es sich um integrierende Bestandteile des lebenden Protoplasmas der Bakterienzellen handelt. Die Bildung der Schutzstoffe erklärt Hueppe, ebenso wie jene der Gifte, als „specifische“ Leistung der einzelnen Arten der Mikroparasiten.

Er läßt es unentschieden, ob die nach erfolgter „specifischer“ Immunisierung und Giftfestigung auftretenden „specifischen“ Antikörper des Blutes Stoffe der „specifischen“ Krankheitserreger sind, welche jedoch durch „specifische“ Körperzellen in eigentümlicher Weise umgearbeitet und aktiviert wurden, oder ob es sich um aktive Körper im Sinne der Theorie von Emmerich handelt, welche Verbindungen von Stoffen der „specifischen“ Krankheitserreger mit aktivem Körpereiweiß darstellen sollen, die sogenannten Immunproteïne.

Brieger und Boer haben neuerlich gezeigt, daß Aussicht vorhanden ist, die Antitoxine aus dem Blutserum zu isolieren durch Anwendung einer Methode, welche die Antitoxine in möglichst unlösliche Doppelverbindungen überführt und letztere nachher wieder in ihre Komponenten zerlegt. Versetzt man 10 ccm Diphtherieheilserum (verdünnt mit dem 5fachen Volumen Wasser) mit 20 ccm einer 1-proz. Zinksulfat- oder Zinkchloridlösung, so entsteht ein Niederschlag; löst man diesen in schwach alkalischem Wasser und leitet Kohlensäure ein, so werden die mit Zinksulfat behandelten Antitoxine in den Niederschlag hineingerissen, die mit Zinkchlorid gepaarten bleiben im

Filtrat. Durch weitere Behandlung bezw. Eliminierung des Zinks erhält man dann ein die Antitoxine enthaltendes Pulver, und haben 10 ccm Diphtherieheilserum ca. 0,1 g eines in Wasser leicht löslichen Pulvers ergeben, welches quantitativ die Antitoxine in sich birgt. Die Versuche der genannten Forscher sprechen dafür, daß die Antitoxine thatsächlich Eiweißkörper sind.

Auch ergaben die Untersuchungen von FREUND und GROSZ, daß die Albumosen bereits in relativ geringen Mengen den specifischen Antitoxinen analoge Wirkungen zu entfalten vermögen. Doch stehen sie bezüglich ihrer Konzentration noch weit vom Heilserum ab.

BUTTERSACK wendet sich gegen die Anschauung, daß die Immunisierung auf der Bildung besonderer chemischer Schutzstoffe beruhe. Alle Vorgänge im Ablauf der Krankheit wie der Heilung seien Auslösungen von Spannkräften der durch das krankmachende Agens gereizten Zellen, wobei es sich nicht allein um die Leukocyten im Sinne METSCHNIKOFF's handeln dürfte. Diese Auslösungen erfolgen unter der Leitung des Nervensystems, sie sind wohl in letzter Linie chemischer Natur, doch niemals können diese Zellen qualitativ anderes leisten, als in ihrer ursprünglichen Anlage liegt, und ihre vitalen Eigenschaften können nur quantitativ gesteigert werden. Es können so keine neuen chemischen Körper gebildet werden, die sonst im Organismus nicht entstehen. Diese Auffassung, welche zum Teil mit analogen Theorien verschiedener Forscher übereinstimmt, läßt sich mit den experimentellen und klinischen Thatsachen immerhin in Einklang bringen, während diese insbesondere bezüglich der Diphtherie keine befriedigende Erklärung finden in BUTTERSACK's weiterem Ausbau seiner Theorie, welche darin gipfelt, daß die Reaktion der gereizten Körperzellen eine Stoffwechselstörung herbeiführt mit konsekutiver Verschlechterung des Nährbodens für die Parasiten und Entwickelungshemmung derselben, was dann die Heilung zur Folge habe.

Ebenso wie bezüglich der Natur der Antitoxine sind wir auch bezüglich der Art und Weise, wie sie ihre schützende und heilende Wirkung entfalten, über das Gebiet der Hypothese nicht hinaus.

BEHRING faßte den Vorgang so auf, daß das Diphtheriegift durch das Antitoxin neutralisiert werde; die durch die Einverleibung des Antitoxins bewirkte Immunität wurde als eine „passive" bezeichnet gegenüber der durch lebende Bakterien oder deren Stoffwechselprodukte erworbenen „aktiven". Während bei der aktiven Immunität, welche durch Beeinflussung der Körperzellen, durch Reizung derselben seitens der eingeführten Bakterien oder Bakterienstoffe zustande kommt, die Körperzellen den einmal erworbenen Zustand lange Zeit festhalten und auch den mit ihnen im Austausch befindlichen Körpersäften andauernd mitteilen, ist die „passive" Immunität ein zwar rasch erreichbarer, aber bald vorübergehender, Zustand.

Gegen die Auffassung von BEHRING, daß durch die Einführung des Diphtherieantitoxins in den Körper von diphtheriekrank gemachten Tieren das Diphtheriegift zerstört, neutralisiert werde, wurden mancherlei Bedenken erhoben.

Zunächst zeigte BUCHNER bei einer Erkrankung, die in Bezug auf Immunisierung von Tieren sich der Diphtherie ganz analog verhält, nämlich beim Tetanus, daß da eine Neutralisierung des Giftes durch das entsprechende Antitoxin im Sinne BEHRING's nicht ange-

nommen werden kann. Er injizierte weißen Mäusen Mischungen von Tetanusgift und Tetanusantitoxin und ermittelte dasjenige Mischungsverhältnis, bei welchem die Mäuse keinerlei Symptome von Tetanus nach der Injektion darboten. Wurde nun dieses Gemisch, in welchem nach der Auffassung von BEHRING eine Neutralisation des Giftes stattgefunden haben sollte, Meerschweinchen injiziert, so traten bei letzteren deutliche Vergiftungserscheinungen bezw. Tetanuserscheinungen auf.

Daraus geht zunächst für Tetanus hervor, daß Gift und Antitoxin nicht direkt aufeinander wirken, daß nicht gleichsam ein Austausch von Molekel gegen Molekel stattfindet.

Gegen die Theorie einer direkten Zerstörung der Bakteriengifte durch die Antitoxine wurden auch die Untersuchungsergebnisse namentlich französischer Forscher geltend gemacht, wonach es Antitoxine giebt, die sich auch gegenüber artfremden Giften als wirksam erweisen; so das Serum von gegen Milzbrand immunisierten Tieren gegen die Bacillen der Mäuseseptikämie, das Antitetanusserum gegen Schlangengift, das Serum von gegen Abrin immunisierten Tieren gegen Diphtheriegift, das Lyssaserum gegen Schlangengift u. s. w.

Nach BUCHNER findet nicht, wie BEHRING meint, eine Giftzerstörung durch die Antitoxine statt, sondern die beiden Stoffe wirken nur insofern antagonistisch, als der eine, das Antitoxin, den Organismus, die Gewebe, die Zellterritorien für die Wirkung des anderen, des Toxins, unempfänglich macht. Es handle sich somit auch hier um Giftfestigung resp. Immunisierung und zwar eine sehr rasch eintretende Immunisierung.

MAX GRUBER, der sich in gleichem Sinne wie BUCHNER äußert, betont überdies, daß das Unempfindlichwerden gegenüber den Bakteriengiften bei der Serumbehandlung nicht als ein Vorgang aufzufassen sei, bei dem sich der Serum empfangende Organismus rein passiv verhält, er wirke dabei ebenfalls mit.

GABRITSCHEWSKY erklärt auf Grund seiner Studien über die Leukocytose bei Diphtherie im Laboratorium METSCHNIKOFF's die Heilung des lokalen Diphtherieprozesses durch die lokale leukocytäre Reaktion, Sequestration der nekrotisierten Schleimhaut und Phagocytose der Leukocyten; eine wichtige Bedingung für die Heilung sei rasche Bildung reaktiver Entzündung, große Anhäufung der Leukocyten. Die nekrotisierende Eigenschaft des Diphtherievirus lähmt die phagocytäre Thätigkeit der Leukocyten oder hebt sie ganz auf. Die Wirkung des Serums sei zu suchen in seiner Fähigkeit, die Zellen des Organismus gegenüber dem Diphtheriegift weniger empfindlich zu machen und so die Eigenschaften der Leukocyten als Phagocyten zu erhalten. GABRITSCHEWSKY fand die lokale Leukocytose bei den immunisierten Tieren weitaus stärker, desgleichen die Phagocytose, während bei nicht immunisierten Tieren die Nekrose der Leukocyten am lokalen Herd viel rascher und ausgedehnter eintrat. Auf derartigen Vorgängen beruhe die überraschende Schnelligkeit, mit welcher die Membranen bei mit Antitoxin behandelten Diphtheriekranken zur Abstoßung gelangen.

SCHLESINGER fand, daß die Hyperleukocytose, welche die Diphtherie begleitet, sich bei günstigem Ausgang vermindert, bei ungünstigem hingegen bestehen bleibt. Wurde bei Diphtheriekranken Heilserum injiziert, so trat eine mehr oder weniger beträchtliche und

rapide Abnahme der Leukocytenmenge nach der Injektion ein, der dann wieder eine Hyperleukocytose folgte, ohne indes den ursprünglichen Grad zu erreichen. SCHLESINGER deutet dies im Sinne einer günstigen Wirkung entweder direkt auf die Blutzellen oder indirekt durch Beeinflussung der Blutzellen bildenden Organe. Mit dem Eintreten reparativer Vorgänge im Organismus, welche das Antitoxin anregt, kehrt auch die Leukocytose im Blute wieder allmählich zur Norm zurück. SCHLESINGER läßt es zunächst noch dahingestellt sein, ob die Wirkungsweise des antitoxischen Serums auf einer Phagocytose im Sinne METSCHNIKOFF's beruht, wobei dann die fixen Gewebszellen zum großen Teile die Angriffspunkte abgeben würden, jedoch auch die mobilen Zellen, die Leukocyten, ganz direkt beteiligt wären.

A. DIEUDONNÉ, welcher es für wahrscheinlich hält, daß die Antitoxine auf die Zellen einwirken, indem sie dieselben einige Zeit der Giftwirkung gegenüber unempfindlich machen, führt neuere Untersuchungsergebnisse von ROUX an, welche in hohem Grade für die Annahme BUCHNER's einer raschen Immunisierung und gegen die einer Giftzerstörung sprechen. ROUX zeigte, daß Zellen von normalen Tieren viel stärker auf das Serum reagieren und bei Injektion von Toxin- und Antitoxingemischen gegen das Gift unempfindlicher sind als jene künstlich geschwächten Tiere.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der tierische und der menschliche Organismus an und für sich vielfache Schutzvorrichtungen besitzt, welche es ihm ermöglichen, recht häufig mit den Bakterien und deren Giften auch ohne künstliche Immunisierung fertig zu werden. Die Wirkung der Antitoxine kann man sich nun so erklären, daß mit ihrer Einverleibung zu den natürlichen Abwehrvorrichtungen, welche dem Organismus zu Gebote stehen, noch ein Plus hinzukommt oder daß die Leistungsfähigkeit der natürlichen Schutzapparate gesteigert wird.

In dieser Richtung bewegen sich auch die Auffassungen der Kliniker bezüglich der Beeinflussung der Diphtherie des Menschen durch das Diphtherieantitoxin. So äußert sich HEUBNER, die Wirkung des Serums sei so zu denken, daß zu der Summe von giftwidrigen Kräften, über welche der Körper verfügt, eine weitere Quantität derartiger Kräfte hinzugefügt wird; BAGINSKY vermutet, daß durch das antitoxische Serum große Zellterritorien zu eigenartigen Gegenleistungen angeregt werden.

Verschiedene Autoren legen, ähnlich wie GABRITSCHEWSKY, das Hauptgewicht auf das Verhalten der Leukocyten. KRIEGER (Chicago) findet in der Thätigkeit der Leukocyten und ihrer Produkte (Spermin und Nucleïn) einen Ausdruck der künstlichen und natürlichen Immunität. Das Resultat des Kampfes von Leukocyten und Mikroben hänge ab von der Fähigkeit der Zellen, neutralisierende Stoffe in Form von Nucleïn und aktivem Spermin zu erzeugen. Da die Intensität dieser Fähigkeit der Zellkerne abhängig ist von dem Grade der Blutalkalescenz, so erkläre sich die experimentell bewiesene Thatsache, daß die Abnahme der Blutalkalescenz die Entwickelung von Infektionskrankheiten begünstigt. Die Reaktion, welche pathogene Keime im Organismus auslösen, ist die Leukocytose, die Wirkung der letzteren im normal alkalischen Blute bestehe in der Produktion aktiver Reizmittel von seiten der Zellkerne, deren Repräsentant das Spermin sei. Antitoxisches Serum enthalte bedeutende Mengen dieser

nommen werden kann. [illegible] ...um
Tetanusgift und Tetanus[illegible] ...ums
verhältnis, bei welchem [illegible] ...urch
nach der Injektion darboten. [illegible] den
nach der Auffassung von [illegible] der
stattgefunden haben [illegible] und die
letzteren deutliche [illegible] folgende
nungen auf. [illegible] künstlich

Daraus geht [illegible] der Blut-
nicht direkt aufeinander [illegible] ...kten der
von Molekel gegen Molekel [illegible] ...ICH u. s. w.

Gegen die Theorie [illegible] Leukocytose
durch die Antitoxine [illegible] ...en der Im-
lich französischer Forscher [illegible] von nucleïn-
giebt, die sich [illegible] ...ildet, welches
weisen; so das Serum [illegible] die Resistenz-
gegen die Bacillen der [illegible] ...flüssen hebt.
Schlangengift, das Serum [illegible] ...lichen Einführung
Diphtheriegift, das [illegible] Giftfestigungen und

Nach Buchner [illegible] ...ch dieselben gerade
störung durch die [illegible] ...en auf dasselbe all-
nur insofern [illegible] die natürliche Seuchen-
mus, die Gewebe [illegible] ...lage.
des Toxins, [illegible] ...ums, welche als Schutz-
um Giftfestigung [illegible] ...uch Bakteriengifte unwirk-
tretende Immunisierung [illegible] ...äfte sind von den stabilen

Max Gruber [illegible] ...derzellen mittelbar oder un-
betont [illegible] im Sinne Behring's enthält
teriengiften [illegible] ...rtige Substanzen, zweifellos bei
fassen sei, [illegible] der specifischen Parasiten, und
passiv [illegible] ...e Schutzstoffe, daneben aber auch

[illegible] ...rtigem Eiweiß aktivierten und in
Leukocytose [illegible] ...len aktiven Körper, die überhaupt
Heilung [illegible] wirken, in größerer Menge. Es
Reaktion, [illegible] ...ungsvorgang die specifischen Körper-
cytose [illegible] nur scheinbar zu einer qualitativ und
rasche [illegible] ...nen Arbeitsweise veranlaßt. Auch die
cyten. [illegible] ...und nicht an das Blutserum rein chemisch
die [illegible] ...men durch eine Reizwirkung auf die Zellen
Die [illegible] ...eitens der Zellen, also in Wirklichkeit auch
[illegible]

[illegible] sagt Hueppe, daß sowohl beim Auftreten
[illegible] baktericiden Stoffen im Blute der „spe-
[illegible] ...ten oder immunisierten Tiere Bestandteile der
[illegible] beteiligt sind, ist es wahrscheinlich, daß diese
[illegible] ...stoffe nur den erforderlichen kräftigen Reiz ab-
[illegible] eigentliche antitoxische und baktericide Wirkung
[illegible] ...gemachten und immunisierten Tiere in größeren
[illegible] Serumstoffen ausgeht, welche das normale Tier
[illegible] in geringem Grade enthält.

[illegible] neu gewonnene Qualität und Specificität kann ohne
[illegible] eine Quantität und als auf Auslösung normaler
[illegible] geeignete Reize beruhend aufgefaßt werden.

Nach HUEPPE's Darlegungen beruht die Schutz- und Heilwirkung des Serums immunisierter Tiere hauptsächlich darauf, daß dieses Serum die gewöhnlichen cellulären und in Lösung übergegangenen Schutzmittel des Körpers in aktiviertem Zustande und in größerer Menge enthält, neben anderen Schutzstoffen, welche, auf die Gifte einwirkend, deren Bewegung bis zur Aufhebung beeinflussen.

Unter Hinweis auf die Untersuchungen von ROUX und seinen Schülern, aus welchen u. a. hervorgeht, daß die Serumantitoxine auch gegen artfremde Gifte wirken, wovon Beispiele schon früher angeführt wurden, und Bezug nehmend auf MARMOREK's Experimente, welche zeigen, daß das Diphtherieantitoxin erfolgreich gegen die Streptokokken und ihre Gifte wirkt, erörtert HUEPPE, daß die Specificität der Wirkung der Antikörper zu deren Gegengiftwirkung nicht nötig, also auch zum kausalen Verständnis überflüssig sei. Es handelt sich beim Immunisierungsvorgang immer um die Bildung jener aktiven Körper im Blute der immunisierten Tiere, und ist zu solchen Aktivierungen der specifische, isopathische, artgleiche Reiz wohl häufig am besten geeignet, es kann jedoch unter Umständen auch ein heterogener, artungleicher oder ganz fremder Reiz hierzu genügen.

Auch R. PFEIFFER gelangt auf Grund seiner Studien über die Antikörper des Choleraserums, welches keine giftzerstörenden, sondern specifisch baktericide Stoffe enthält, zu der Anschauung, daß zum Wirksamwerden der Antikörper, seien diese nun baktericide oder antitoxische Stoffe, ein aktives Eingreifen der Körperzellen des passiv immunisierten Tieres erforderlich sei, wobei an Fermentwirkungen zu denken wäre. Er betrachtet die Antitoxine als specifische Enzyme, und ihre Wirkung würde in einer fermentartigen Zerstörung des Giftmoleküls bestehen.

Die Antitoxine finden sich im Serum zunächst in einer inaktiven Form, und von der Intaktheit bezw. Leistungsfähigkeit der Körperzellen hängt es ab, ob und in welchem Maße diese inaktive Modifikation der Antitoxine in die wirksame Form übergeführt wird.

SMIRNOW hat, gestützt auf vielfache Versuche zur Herstellung von Diphtherieantitoxin aus Diphtheriegift mittels Elektrolyse, die Ansicht gewonnen, daß dieses Antitoxin nichts anderes zu sein scheine, als ein oxydiertes oder hydroxyliertes Diphtheriegift. Die Elektricität sei dabei nur durch die chemische Seite der von ihr ausgelösten Reaktionen wirksam und resultiere das Antitoxin lediglich aus der Wechselwirkung der elektrolytischen Spaltungsprodukte der in Lösung befindlichen Salze auf die Bakterienprodukte.

Nach der Methode von SMIRNOW wird Diphtheriebouillon mit 0,5 Proz. Kochsalzgehalt der Elektrolyse mit Kohlenelektroden unterworfen, wobei nach seiner Auffassung die Oxydation des Diphtheriegiftes auf indirektem Wege mit Hilfe einer vorhergegangenen Chlorierung erfolgt; dann wird zur Entfernung des Chlors die Kohlenelektrode am positiven Pol durch mehrmals wechselnde Silberelektroden ersetzt. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Heilkraft des Antitoxins ausschließlich von der Dauer der Chlorierung abhängt. SMIRNOW erhielt so ein Antitoxin, von dem 0,5—1,0 ccm genügt, um ein großes Meerschweinchen zu heilen, welchem 16—18 Stunden zuvor 0,1 ccm Diphtheriebouillonkultur injiziert wurde, d. h. eine Dosis, bei welcher das Kontrolltier 24—35 Stunden nach der Injektion zu Grunde geht. Die Behandlung der Meerschweinchen verläuft meist auffallend glatt, es genügen, trotz einer vorgeschrittenen Krankheitsperiode, die angeführten Dosen, um das Tier seine Erkrankung selbst ohne erheblichere Temperatursteigerung und fast ohne jegliche Reaktion an der Infektionsstelle durchmachen zu lassen.

Ebenso günstig gestalteten sich seine Versuche bei Hunden, doch schien für die Behandlung größerer Tiere ein höher oxydiertes Gift nötig zu sein.

Indem Smirnow auf Grund dieser Experimente darauf hinweist, daß die Bereitung eines Specificums gegen Diphtherie kein ausschließliches Monopol des tierischen Organismus sei und bemerkt, daß sich das Diphtherieantitoxin durch Elektrolyse des Diphtheriegiftes einfacher und besser nachahmen lasse, eröffnet er, für den Fall, daß es sich auch für den Menschen als brauchbar erweisen sollte, eine recht verheißungsvolle Perspektive.

Das nach seiner Methode rasch und billig herstellbare Antitoxin scheine frei von beigemengtem Gift und an und für sich unschädlich zu sein, da es von normalen Tieren, in 10- und mehrfacher Heildosis injiziert, ganz gut vertragen werde; da bei Tieren die Heildosis nicht proportional ihrem Gewichte wachse, so würde sie auch für den Menschen eher kleiner zu bemessen sein, als jetzt üblich. Schließlich hofft er, daß diese Methode die Möglichkeit zu einer erfolgreicheren Behandlung biete als das Behring'sche Serum durch Anpassung an die verschiedenen Krankheitsperioden, und daß es sich insbesondere für die vorgeschritteneren Stadien als wirksamer erweisen dürfte.

Wenn wir uns nach Erörterung der Tierversuche und der auf denselben aufgebauten Theorien über die Antitoxine und die antitoxische Therapie der Anwendung derselben auf die Diphtheriebehandlung des Menschen zuwenden, so müssen wir uns zunächst mit einigen theoretischen Einwürfen und Bedenken befassen, welche gegen die Verwertbarkeit der bei Tieren als wirksam befundenen Serumtherapie für die Behandlung diphtheriekranker Menschen hier und da erhoben wurden.

Von Einzelnen wurde in Zweifel gezogen, daß der Löffler'sche Bacillus als der eigentliche Erreger der Diphtherie des Menschen anzusehen ist, wobei man geltend machte, daß er angeblich nicht konstant bei den diphtherischen Erkrankungen sich finde, andererseits häufig das Vorkommen für Tiere virulenter Löffler'scher Bacillen auf den Schleimhäuten ganz gesunder Menschen konstatiert worden sei, ebenso bei der Rhinitis fibrinosa, einer ganz harmlosen Krankheit, die nichts mit Diphtherie zu thun habe. Was die Behauptung betrifft, daß der Löffler'sche Bacillus nicht konstant bei der Diphtherie vorkomme, so beruht dieselbe auf der ganz unrichtigen Meinung, die Inkonstanz sei wissenschaftlich erwiesen, wenn aus den Untersuchungsergebnissen der verschiedensten Beobachter und bei Anwendung ganz verschiedener Methoden hervorgeht, daß in einem gewissen Prozentsatz von diphtherischen Erkrankungen es nicht gelungen ist, die Anwesenheit der Löffler'schen Bacillen nachzuweisen. Mit Recht hebt C. Fraenkel in einem diese Frage behandelnden Aufsatz hervor, daß die negativen Befunde zum wesentlichen Teile auf die unseren Untersuchungsmethoden anhaftenden Mängel zurückzuführen seien, und daß solche negative Befunde bezüglich der specifischen Krankheitserreger auch bei anderen Erkrankungen aus denselben Gründen vorkommen. So gelinge es nicht in jedem Falle von Intermittens, die Malariaplasmodien aufzufinden, ohne daß man deshalb die ätiologische Bedeutung derselben für die Malariaerkrankung in Zweifel ziehe.

Ganz abgesehen von den Fehlerquellen, die jeder diesbezüglichen Untersuchungsmethode insofern anhaften müssen, als die häufigere Entnahme des zu untersuchenden Materiales von dem insbesondere beim kranken Kinde nicht immer leicht zugänglichen locus morbi

immerhin auf gewisse Schwierigkeiten im Einzelfalle stößt, muß die von den erfahrensten klinischen Beobachtern übereinstimmend geäußerte Ansicht ganz besonders betont werden, daß negative Befunde bei der bakteriologischen Untersuchung ohne Anwendung von LÖFFLER'schem Serum mit großer Reserve aufzufassen sind. Treffend bemerkt C. FRAENKEL, daß es gar nichts gegen die Konstanz des LÖFFLER'schen Bacillus beweist, wenn ein oder der andere Untersucher nur in 70—75 Proz. der ihm untergekommenen Diphtheriefälle den Bacillus fand, und sagt derselbe auch ausdrücklich, daß wenn statt des LÖFFLER'schen Serums Peptonagar bezw. Glycerinagar benutzt wird, man von vornherein nicht auf zuverlässige Ergebnisse rechnen könne. Die Unzuverlässigkeit anderer Nährmedien gegenüber dem LÖFFLER'schen Serum betonen auch FEER, SILBERSCHMIDT u. a.

Nach den Erfahrungen auf der von mir geleiteten Diphtheriestation, wo seit Jahren fast alle eingebrachten Fälle bakteriologisch untersucht werden, muß ich sagen, daß bei Anwendung von LÖFFLER-schem Serum die charakteristischen Bacillen fast nie vermißt werden, wenn klinisch Diphtherie diagnostiziert wird. Auch bei Larynxdiphtherie ohne Rachenbelag gelingt es zumeist, aus dem Rachenschleim die Diphtheriebacillen zu züchten.

Auf die erwähnten Fehlerquellen macht auch HEUBNER aufmerksam und bemerkt, daß die Diphtheriekultur auf Glycerinagar oft fehlschlage. Mit Rücksicht darauf äußert er sich auch dahin, daß vereinzelte Beobachtungen, wo das klinische Bild der Diphtherie vorlag und die LÖFFLER'schen Bacillen nicht gefunden wurden (wie z. B. der Fall CONCETTI's mit Lähmung), nichts beweisen. Auch ESCHERICH und BAGINSKY nehmen diesen Standpunkt ein. Damit soll selbstverständlich die Existenz von sogen. Streptokokkendiphtherien oder Diphtheroiden nicht angezweifelt werden, aber ich muß FRAENKEL nur beistimmen, wenn er sagt, daß zahlreiche vermeintliche Streptokokkendiphtherien zweifelsohne durch LÖFFLER'sche Bacillen bedingt sind.

Wenn man gelegentlich Diphtheriebacillen, die sich im Tierversuch als virulent erweisen, auf Schleimhäuten Gesunder oder bei der zumeist gutartig verlaufenden Rhinitis membranacea findet, so kann dies nicht als Beweis dafür geltend gemacht werden, daß sie nicht die Erreger der Diphtherie sind, und ist ebensowenig befremdlich, wie z. B. das zeitweilige Auffinden von Tuberkelbacillen auf der Schleimhaut von Menschen, die nicht tuberkulös erkrankt sind.

Die Beziehungen der pathogenen Mikroorganismen zu den betreffenden Krankheitszuständen sind wohl so aufzufassen, daß dieselben nur dann Krankheiten erzeugen, wenn sie eine Krankheitsanlage vorfinden. Neuerdings hat HUEPPE diese Beziehungen ausführlich erörtert. Die Bacillen passen sich den Bedingungen an, sagt HUEPPE, und ändern sich, wenn diese sich ändern. Man kann die specifische Wirkung der Bakterien herabsetzen, indem die Formen dabei kräftig bleiben oder sogar kräftiger wachsen; in diesen Fällen haben sich die Krankheitserreger der Fäulnis angepaßt und sind einfache Saprophyten geworden. Anschließend an die Thatsache, daß die virulenten Diphtheriebacillen besonders bei Kulturen auf Agar ihre Virulenz verlieren, während ihr Wachstum gleichzeitig üppiger, also mehr saprophytisch werden kann, nimmt HUEPPE auch Stellung zur Frage des

sogenannten Pseudodiphtheriebacillus und äußert sich auf Grund seiner Beobachtungen in Uebereinstimmung mit Roux, Yersin, C. Fraenkel dahin, daß diese sogenannten Pseudodiphtheriebakterien nichts anderes sind, als unwirksam und saprophytisch gewordene wirkliche Diphtheriebakterien.

Wenn man erwägt, daß die Disposition zur Diphtherie nur bei einem gewissen Prozentsatz der Menschen vorhanden ist, welcher nach den Ermittelungen verschiedener Autoren, wie Feer, Hilbert, K. Müller, Wassermann und Gottstein, kein allzu großer zu sein scheint, und die oben berührten biologischen Verhältnisse der Diphtheriebacillen bezw. die Abhängigkeit ihres Verhaltens von den äußeren Bedingungen, der Krankheitsanlage, nicht außer acht läßt, wird man aus dem gelungenen Nachweis ihrer Virulenz bei irgend einem Tiere (z. B. dem Meerschweinchen) Schlüsse auf den Menschen nicht ziehen können. Die Virulenz für Menschen ist nicht gleichartig der für Tiere, bemerkt C. Fraenkel ganz treffend, und in gleichem Sinne äußern sich auch andere erfahrene Beobachter; so sagt Baginsky, daß die Prüfung der Virulenz des Löffler-Bacillus durch das Tierexperiment ganz unzuverlässig und wenig besagend sei für den Menschen, und E. Müller gelangt auf Grund der jüngst in Heubner's Klinik ausgeführten Untersuchungen zu der Ansicht, daß die Pseudodiphtheriebacillen der Autoren ihre Deutung als ganz schwach oder gar nicht virulente echte Diphtheriebacillen finden dürften.

Andererseits glaubt Spronck durch Tierexperimente mit Behring'schem Diphtherieheilserum dargethan zu haben, daß die Annahme über das sehr häufige Vorkommen schwachvirulenter Diphtheriebacillen in der Mundhöhle und im Conjunctivalsacke bei normalen Individuen sowie bei Affektionen, welche offenbar weder anatomisch noch klinisch etwas mit der Bretonman'schen Diphtherie zu thun haben, nicht zutreffe und daher nicht gegen die Specificität des Löffler'schen Diphtheriebacillus ins Treffen geführt werden könne.

Er fand, daß der von Martin als eine Art Diphtheriebacillus beschriebene „Bacille court" für Meerschweinchen ein gewisses, allerdings geringes Maß von Infektiosität besitzt, ferner daß Meerschweinchen, welche selbst mit relativ sehr großen Dosen antidiphtherischen Serums vorbehandelt waren, sich diesen im ganzen doch wenig virulenten Bacillen gegenüber durchaus nicht refraktär verhielten, während viel kleinere Dosen desselben Serums genügten, um die nämliche Quantität einer vollvirulenten Diphtheriekultur vollkommen unschädlich zu machen. Er meint daraus mit Sicherheit schließen zu können, daß die von ihm geprüften, als abgeschwächte Diphtheriebacillen geltenden sogenannten Bacilles courts keine echten Diphtheriebacillen waren. Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis gelangte Spronck bezüglich der Xerosebacillen des Conjunctivalsackes. Mögen diese Bacillen — sagt Spronck — morphologisch und kulturell dem Diphtheriebacillus noch so nahe stehen, mögen sie bei Meerschweinchen Krankheitserscheinungen veranlassen, die denjenigen ähnlich sind, welche der künstlich abgeschwächte Diphtheriebacillus verursacht, nach dem negativen Ausfall des Kontrollversuches mit antidiphtherischem Serum kann nicht daran gezweifelt werden, daß es sich nicht um Diphtheriebacillen handelt, sondern um Bacillen, welche einer oder mehreren anderen Bakterienarten angehören.

Diese Schlußfolgerungen erscheinen indes bei unserer Unkenntnis

der Wirkungsweise des Serums doch zu weitgehend und könnte man sich wohl auch vorstellen, daß ein gewissermaßen entarteter Diphtheriebacillus wohl die Fähigkeit eingebüßt hätte, das specifische Diphtherietoxin zu bilden, dagegen andere Eigenschaften angenommen hätte, welche durch das Diphtherieheilserum nicht beeinflußt werden.

Daß es gelingt, künstlich durch Diphtheriebacillen oder durch Diphtheriegift krank gemachte Tiere mittels der Serumbehandlung zu heilen, konnte nicht bezweifelt werden, aber man bemängelte die darauf begründete Annahme, daß nach dieser Methode sich auch die Diphtherie des Menschen beeinflussen lasse mit dem weiteren Einwande, das, was wir beim Menschen Diphtherie nennen, sei etwas ganz anderes, als die künstlich beim Tiere durch Einverleibung von Diphtheriekulturen oder von Diphtheriegift erzeugte Krankheit.

Da eine auf natürlichem Wege entstandene Diphtherie der Tiere, bei welcher der LÖFFLER'sche Bacillus als Krankheitserreger in Betracht käme, bisher niemals beobachtet worden ist, so mußte man von vornherein darauf gefaßt sein, daß es vielleicht nicht gelingen würde, eine der Diphtherie des Menschen in allen Erscheinungen gleichartige Erkrankung experimentell zu erzeugen.

Und doch findet man eine recht weitgehende Analogie, wenn man die zahlreichen in dieser Richtung angestellten Tierversuche überblickt. Es sei nur hervorgehoben, daß man bei Uebertragung der Diphtheriebacillen auf Schleimhäute von Tieren mächtige fibrinöse Auflagerungen ähnlich jenen bei Menschen erhält und daß, wie C. FRAENKEL's Versuche zeigen, bei künstlicher Trachealdiphtherie auch häufig eine Progredienz des Prozesses bis in die Bronchien beobachtet werden kann. Auch die schönen Experimente von ROUX und YERSIN, in welchen durch Injektion der Filtrate von Diphtheriebacillenkulturen bei Tieren Lähmungen hervorgerufen wurden, die sich von den postdiphtherischen Lähmungen bei Menschen nicht unterscheiden und, wie die Untersuchungen von SIDNEY dargethan haben, auch auf ähnlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nerven beruhen, sind geeignet, die Auffassung zu stützen, daß die experimentelle Diphtherie der Tiere in ihrem Wesen der natürlichen Erkrankung des Menschen an Diphtherie sehr nahe steht.

Es handelt sich auch beim Tiere um dasselbe Gift, welches von der Stelle aus, wo die Diphtheriebacillen einverleibt wurden und weiter wuchern, produziert wird, in den Organismus eindringt und gleichartige Veränderungen hervorruft: die parenchymatösen Degenerationen, vielfache nekrobiotische Herde und analoge Veränderungen des Nervensystems. Dieses Gift läßt sich sowohl im Blute der diphtheriekrank gemachten Tiere als auch im Blute von an Diphtherie erkrankten Menschen nachweisen.

Aber das Blut von Menschen, welche Diphtherie überstanden haben, enthält auch während einer gewissen Zeit das specifische Diphtherieantitoxin, wie aus den Untersuchungen von ESCHERICH und KLEMENSIEWICZ, von ABEL, ORLOWSKI und LOOS hervorgeht.

HEUBNER hebt auch noch die große Aehnlichkeit eines bei schwer diphtheriekranken Menschen manchmal zu beobachtenden Zustandes mit der experimentellen tierischen Diphtherie hervor; er benennt diesen Zustand mit eigentümlichem, amphibolem Verlaufe der Krankheit „diphtherischen Marasmus“. Wir müssen zu dem Schlusse gelangen, daß alle die angeführten Einwände nicht stichhaltig sind,

um die theoretischen Grundlagen der Serumbehandlung der Diphtherie zu erschüttern.

Ob und inwiefern die durch BEHRING begründete Methode sich in der That bei der Diphtheriebehandlung des Menschen als so erfolgreich erweist wie im Tierexperiment, darüber können nur die Erfahrungen am Krankenbette entscheiden.

Bevor wir uns mit diesen letzteren beschäftigen, sei nur noch bemerkt, daß die Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit des Diphtherieantitoxins beim Menschen keineswegs davon abhängt, ob man den LÖFFLER'schen Bacillus als den Erreger der Diphtherie ansieht oder nicht, denn, wie früher auseinandergesetzt wurde, wirken manche Antitoxine auch gegen artfremde Gifte und wäre sonach die günstige Beeinflussung der Diphtherie des Menschen durch BEHRING's Diphtherieheilserum auch dann nicht unverständlich, wenn man die pathogenetische Bedeutung des LÖFFLER-Bacillus für die BRETONNEAU'sche Diphtherie zu bestreiten vermöchte.

Sobald das von BEHRING entdeckte Diphtherieheilserum in genügend großer Menge zur Verfügung stand, so daß es dem gesamten ärztlichen Stande zugänglich war, begann die Anwendung desselben bei diphtheriekranken Menschen in den verschiedensten Ländern Platz zu greifen und gelangten zahllose Berichte über diesbezügliche Erfahrungen zur allgemeinen Kenntnis.

Trotzdem daß vorwiegend über günstige Resultate berichtet wurde, begegnete die neue Behandlungsmethode vielfach einer ganz ungewöhnlich skeptischen Beurteilung. Und doch ist kaum je ein Heilmittel, welches der ärztlichen Welt empfohlen wurde, auf dem Wege einer so sachgemäßen und zielbewußten Forschung gefunden und einer so gründlichen experimentellen Prüfung vor seiner Einführung in die Praxis unterzogen worden.

Die Ursache dieser Skepsis mag zum Teil darin liegen, daß gerade bei der Diphtherie die Erwartungen, welche man von den verschiedensten Mitteln im Laufe der Zeit gehegt hatte, immer wieder bitterer Enttäuschung Platz machen mußten, und weil der so wechselnde Charakter der Diphtherie ganz besonders geeignet ist, derartigen Selbsttäuschungen Vorschub zu leisten.

Die Bedenken und die teilweise recht laute Opposition, welche die neue Behandlungsmethode da und dort hervorgerufen hat, dürften weiter ihren Grund auch darin haben, daß diese Methode gewissermaßen beanspruchte, die gesamte Therapie in vollständig neue Bahnen zu lenken, mit dem herrschenden pharmakologischen Apparat gründlich aufzuräumen und an Stelle der chemisch dargestellten und wohl definierten Arzneikörper die hypothetischen, bezüglich ihrer Zusammensetzung kaum gekannten Schutzstoffe des Blutes von Tieren zu setzen, welche gegen die verschiedenen Krankheiten künstlich immunisiert würden.

Daß die Verallgemeinerung dieser Behandlungsmethode bezw. die Ausdehnung derselben auf alle Infektionskrankheiten unthunlich und auch nicht notwendig sei, hat schon BUCHNER hervorgehoben; sie findet ihre Einschränkung schon in dem Umstande, daß bei vielen Infektionskrankheiten das Serum der gegen dieselben immunisierten Tiere wohl bactericide aber nicht antitoxische Stoffe enthält. Aber selbst bei einer Erkrankung, wo die immunisierten Tiere reichlich Antitoxine in ihrem Blute aufweisen und Heilungen der Versuchs-

tiere gelingen, kann die Uebertragung der Methode auf den Menschen scheitern. Dafür scheinen die bisherigen Erfahrungen mit dem Tetanusantitoxin zu sprechen, welches ja von BEHRING selbst zeitweilig aufgegeben wurde, wenngleich er die Hoffnung auf günstigere Ergebnisse für die Zukunft noch aufrecht erhält.

Die interessanten Untersuchungen von SMIRNOW weisen darauf hin, daß man vielleicht dazu gelangen wird, das Diphtherieantitoxin mit Umgehung der Tierimmunisierungen aus den Diphtheriebacillenkulturen selbst in einer für die Behandlung diphtheriekranker Menschen brauchbaren Form herstellen zu können, und schließlich erscheint es nicht ausgeschlossen, daß andere analog wirkende chemische Körper ausfindig gemacht werden.

Da die Heilwirkung im Wesentlichen darauf beruhen dürfte, daß die gewöhnlichen cellulären Schutzmittel des Körpers aktiviert werden, so erscheint die neuerdings von HUEPPE ausgesprochene Meinung nicht unberechtigt, daß man zur Schutzimpfung und Heilung überhaupt grundsätzlich nicht einmal Bakterien oder Bakterienprodukte brauche.

So zeigte LIEBREICH, daß eine der Tuberkulinwirkung ähnliche Beeinflussung der Tuberkulose durch kantharadinsaure Salze möglich sei; in gleichem Sinne wären die Versuche von HEBRA mit Thiosinamin, von MOSETIG mit Teukrin, von LANDERER mit Zimmtsäure aufzufassen.

Derartige theoretische Erwägungen vermögen jedoch an der Thatsache nichts zu ändern, daß bislang das nach BEHRING's Methode hergestellte Diphtherieantitoxin das beste der bisher gegen die Diphtherie verwendeten Heilmittel ist und, wie in den folgenden Darlegungen gezeigt werden soll, alle bisherigen Behandlungsmethoden dieser Krankheit weitaus übertrifft.

Um den Wert des Diphtherieheilserums für die Behandlung der Diphtherie beurteilen zu können, müssen wir die beiden zu einer solchen Urteilsgewinnung führenden Wege gesondert betreten, den Weg der Statistik und den der klinischen Beobachtung des Krankheitsverlaufes unter dem Einfluß der Serumtherapie.

Die Resultate der Serumbehandlung der Diphtherie auf Grund statistischer Ermittelungen.

Um auf statistischem Wege zur richtigen Beurteilung brauchbares Material zu gewinnen, sind verschiedene Momente zu berücksichtigen und gewisse Fehlerquellen zu vermeiden. Will man die Resultate der Serumbehandlung mit jenen der bisher üblichen Behandlungsmethoden statistisch vergleichen, so ist man vorerst auf die Sterbeprozente angewiesen, und muß daher die Forderung gestellt werden, daß die Erkrankungsfälle der beiden zu vergleichenden Beobachtungsreihen bezüglich ihrer Schwere möglichst gleichwertig seien und nicht etwa so differieren, daß eine sich ergebende geringere Mortalität dem leichteren Charakter der Krankheit zugeschrieben werden könnte. Dazu sind größere Zahlen erforderlich, welche über längere Zeiträume sich erstreckenden Beobachtungen in denselben Oertlichkeiten entnommen sind.

Es giebt Städte und größere Bezirke, wo die Diphtherie seit

Jahren einen ungewöhnlich milden Charakter und dem entsprechend eine sehr geringe Mortalität aufweist, während in anderen Städten und Territorien die Krankheit seit langer Zeit in einer großen Zahl der Fälle schwere und schwerste Formen darstellt und zahlreiche Opfer fordert. Es geht absolut nicht an, die Resultate der Serumbehandlung an Orten der letzteren Kategorie mit den Ergebnissen der bisherigen Behandlungsmethoden in Städten zu vergleichen, die an und für sich eine geringe Diphtheriesterblichkeit seit Jahren darbieten.

Weitere Fehlerquellen können involvieren die Art der Diagnosestellung und die Altersverhältnisse. Es ist nicht ganz mit Unrecht eingewendet worden, daß durch die Stellung der Diphtheriediagnose aus dem bakteriologischen Befund immerhin eine gewisse Zahl leichter und leichtester Diphtheriefälle, die vordem als einfache Anginen aufgefaßt wurden, nunmehr zu den Diphtheriefällen gezählt werden und so den Prozentsatz der Mortalität herabsetzen. Allerdings ist auch zu bedenken, daß durch Zuhilfenahme der bakteriologischen Untersuchung hinwiederum die Pseudodiphtherien, welche zumeist ebenfalls leicht verlaufen, ausgeschieden werden.

Die Altersverhältnisse müssen ebenfalls berücksichtigt werden, da es feststeht, daß die Diphtherie, ganz abgesehen von der um so viel geringeren Gefährdung der Erwachsenen, namentlich in den beiden ersten Lebensjahren eine sehr hohe prozentische Mortalität darbietet.

Die Hospitäler haben ein ganz eigenartiges Material und muß da verschiedenen noch zu erörternden Verhältnissen Rechnung getragen werden.

Da die Serumtherapie zuerst in den Kliniken bezw. den Diphtheriestationen der Hospitäler auf ihren Wert geprüft wurde und infolge der zumeist günstig lautenden Berichte derselben nach und nach ihren Einzug in die allgemeine Praxis hielt, so sollen die statistischen Ergebnisse derartiger Anstalten zunächst gewürdigt werden.

Ich beginne mit meinen eigenen Beobachtungen. Dieselben umfassen 500 Fälle von Diphtherie, welche im Kaiser Franz Josef-Kinderspital zu Prag vom Juni 1894 bis Ende Juni 1896 der Serumtherapie unterzogen wurden.

Fast alle diese Fälle wurden bakteriologisch untersucht und mit höchst seltenen Ausnahmen die Anwesenheit der Löffler'schen Bacillen festgestellt. Von den 500 Fällen genasen 426 und starben 74; die Mortalität betrug sonach 14,8 Proz. Unter diesen 500 Fällen befanden sich 207 diphtherische Larynxstenosen; davon bildeten sich 53 zurück und heilten ohne Operation, während bei 154 ein operativer Eingriff erforderlich war. Fast immer genügte die Intubation. Von den 154 operierten diphtherischen Larynxstenosen starben 40 = 25,97 Proz.

Die nachstehende Tabelle giebt eine Uebersicht sämtlicher Fälle nach Altersklassen mit den betreffenden Mortalitätsverhältnissen.

Alter	Zahl der Fälle	Davon gestorben	Sterbeprozent	Darunter operierte diphth. Larynxstenosen	Davon gestorben	Sterbeprozent
bis zu 2 J.	124	26	20,9	48	18	37,5
2— 4 J.	162	25	15,4	61	16	26,2
4— 6 „	119	15	12,6	33	4	12,1
6— 8 „	62	7	11,2	8	2	25,0
8—10 „	18	0	0	3	0	0
über 10 J.	15	1	6,6	1	0	0
Summe	500	74	14,8	154	40	25,97

Von diesen 500 diphtheriekranken Kindern standen, wie aus der Tabelle hervorgeht, 124 im Alter von bis zu 2 Jahren und 162 im Alter von 2—4 Jahren. Es handelte sich somit in 286 Fällen d. i. in 57,2 Proz. des gesamten Materiales um Kinder der ersten 4 Lebensjahre.

Dem Ergebnis der Serumbehandlung mit einer Mortalität von 14,8 Proz. stelle ich in einer Tabelle die Resultate der vorhergehenden Jahre gegenüber, vom Jahre 1887 beginnend, von welchem Zeitpunkte an mir verläßliche statistische Daten zur Verfügung stehen.

Jahr	Zahl der aufgenommenen Diphtheriefälle	Davon gestorben	Sterbeprozent	Darunter operierte diphth. Larynxstenosen	Davon gestorben	Sterbeprozent
1887	211	128	60,6	124	97	78,2
1888	249	136	54,6	162	125	77,1
1889	254	131	51,6	160	100	62,5
1890	224	108	48,3	162	86	53,0
1891	193	95	49,2	139	93	66,9
1892	256	116	45,3	144	94	65,2
1893	220	96	43,6	127	76	59,8
1894	273	79	**28,9**	120	50	**41,6**
1895	264	46	**17,4**	80	25	**31,2**

Besonders lehrreich und überzeugend erscheinen die Verhältnisse des Jahres 1894 sowie das außerordentlich günstige Ergebnis der Serumbehandlung bei den operierten diphtherischen Larynxstenosen.

Im Jahre 1894, wo die Serumbehandlung erst Anfang Juni einsetzte und dann wegen Ausbleiben der Serumsendungen mehrmalige unfreiwillige Unterbrechungen erfuhr, so im August, Ende Oktober und Anfang November, wurden 144 Fälle ohne Serum und 129 Fälle mit Serum behandelt.

Von den 144 ohne Serum Behandelten starben 62 = 43 Proz., ein Verhältnis, welches jenem des Vorjahres 1893 fast vollständig gleichkommt, hingegen von den 129 Serumfällen nur 17 = 13,17 Proz. Eine Auswahl der Fälle hatte nicht stattgefunden, vielmehr wurden, so oft Serum zur Verfügung stand, alle Fälle damit behandelt.

Kann schon bei der Gesamtsterblichkeit eine so große Differenz der beiden Reihen nicht wohl durch einen Zufall erklärt werden, so geht dies noch weniger an, wenn man die operierten diphtherischen Larynxstenosen für sich betrachtet.

Die Zahl derselben ohne Serumbehandlung belief sich im Jahre 1894 auf 67, davon starben 41 = 61 Proz., welcher Prozentsatz sich von dem der Vorjahre nicht weit entfernt. Die Zahl der im Jahre 1894 mit Serum behandelten Operationsfälle betrug 53, davon starben 9 = 16,9 Proz. Die Mortalität der operierten Larynxstenosen stellt sich wohl als etwas höher heraus, wenn man das Gesamtresultat der 2 Berichtsjahre berücksichtigt, wo unter 154 Operierten 40 Todesfälle = 25,97 Proz. vorkamen; aber niemals ist in der Anstalt, soweit brauchbare statistische Daten hierüber vorliegen, und wohl auch sonst nirgends in einer größeren Reihe von operierten diphtherischen Larynxstenosen ein nur annähernd gleich günstiges Ergebnis erzielt worden.

Wie aus der vorstehenden Tabelle ersichtlich, zeigte das Jahr 1890 das geringste Sterbeprozent, nämlich 53,0, ihm zunächst steht das Jahr 1893 mit 59,8 Proz., alle übrigen der Serumperiode vorhergehenden Jahre weisen höhere Sterbeziffern bei den operierten Stenosen

auf, während bei den mit Serum Behandelten die Mortalität nur 25,97 Proz., somit weniger als die Hälfte der durchschnittlich bei dieser Kategorie von Diphtherieerkrankungen beobachteten Mortalität beträgt.

Es tritt die günstige Beeinflussung des diphtheritischen Prozesses durch das Serum gerade bei den Larynxaffektionen am auffälligsten hervor, wie dies in dem Abschnitt über die klinischen Beobachtungen noch des Näheren besprochen werden soll.

Baginsky berichtet in seinem Buche „Die Serumtherapie der Diphtherie etc." über 525 im Kaiser- und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhause zu Berlin mit Serum behandelte Fälle aus der Zeit vom 15. März 1894 bis 15. März 1895. Es starben hiervon 83 = 15,6 Proz. Die frühere Durchschnittsmortalität der Anstalt hatte 41,1 Proz. betragen, und im Jahre 1894 starben von 224 Kindern, die ohne Serum behandelt werden mußten, weil solches nicht zur Verfügung stand, 108 = 48,2 Proz. Geradeso wie im Prager Kinderspitale kam es auch hier vor, daß mitten in der Serumperiode, so im August, September und zum Teil auch im Oktober, das Serum zeitweilig nicht erhältlich war und so ohne jede Auswahl eine nicht geringe Zahl von Kindern ohne Serum behandelt werden mußte. Die Zahl dieser Kinder betrug 126, es starben davon 61 = 48,4 Proz. Mit Recht bemerkt Baginsky, daß kaum je am Menschen eine beweiskräftigere Erfahrung über die Wirkung eines Heilmittels gemacht worden sei.

Baginsky hat die Durchschnittsmortalitäten der einzelnen Altersklassen jener 224 im Jahre 1894 ohne Serum behandelten Kinder, dann aller nicht mit Serum behandelten Fälle von 1890—1894 zusammengenommen, und ebenso jene der mit Serum Behandelten aus der Periode 1894—95 zusammengestellt; über die sich hieraus ergebenden, sehr lehrreichen Verhältnisse giebt die nachstehende Tabelle Aufschluß.

Alle nicht mit Serum behandelten Diphtheriefälle 1890—1894		Alle mit Serum behandelten Diphtheriefälle 1894—95	Alle im Jahre 1894 ohne Serum behandelten Diphtheriefälle
Alter	Mortalität in Proz.	Mortalität in Proz.	Mortalität in Proz.
0— 2 J.	63,36	25,28	75,00
2— 4 „	52,85	17,12	67,24
4— 6 „	37,98	17,24	50,90
6— 8 „	27,41	11,39	27,20
8—10 „	19,35	5,17	20,00
10—12 „	15,07	10,00	—
12—14 „	13,95	13,30	—

Die Durchschnittsmortalität der operierten diphtheritischen Larynxstenosen betrug in den der Serumperiode vorhergehenden Jahren 59,62 Proz. und die der im Jahre 1894 ohne Serum Behandelten 73,86 Proz., woraus die Schwere der Fälle dieses Jahres hervorgeht.

Von 107 mit Serum behandelten Stenosen, die operiert werden mußten, starben 36 = 37,89 Proz.

Heubner legte auf der Naturforscherversammlung in Lübeck die Resultate der Serumbehandlung bei 220 Fällen vor, welche eine Mortalität von 11,4 Proz. ergaben. Er betont außerdem die auffallend geringe Sterblichkeit der an Diphtherie erkrankten Säuglinge (von 11 starb nur 1) und den günstigen Verlauf der Hausinfektionen, bei welchen von 32 Fällen 6 = 18,7 Proz. starben, während vordem 40 bis 50 Proz. letalen Ausgang genommen hatten.

In seiner klinischen Studie werden die Heilresultate der Intubation und Tracheotomie besprochen. Von 33 operierten Larynxstenosen starben 13 = 39,39 Proz., ein Verhältnis, wie es HEUBNER bei seinem Material vor der Serumzeit noch nie erlebt hatte.

v. WIDERHOFER legte auf dem Kongresse für innere Medizin zu München die Resultate der Serumbehandlung von 300 Fällen vor mit einer Mortalität von 23,7 Proz., während dieselbe in den einzelnen Jahren des vorhergehenden Quinquenniums 50,6, 45, 40,8, 49 und 56 Proz. betrug. Im Jahre 1895 starben in dem von v. WIDERHOFER geleiteten St. Annen-Kinderspital von 712 mit Serum behandelten Diphtheriefällen 131 = 18,4 Proz. und von 229 wegen Stenose Operierten (Intubierten und Tracheotomierten) 84 = 36,67 Proz.

RANKE hatte nach Mitteilungen auf der Naturforscherversammlung in Lübeck bei 225 Serumfällen eine Sterblichkeit von 19,1 Proz., während das Minimum der Mortalität an der Münchener Kinderklinik in den vorhergehenden 8 Jahren 42 Proz. war.

PALTAUF, welcher die bisher beobachtete Mortalität der Diphtherie in Oesterreich auf 30—40 Proz. schätzt, hat die Berichte über 603 mit Serum behandelte Fälle zusammengestellt, es starben nur 81 = 13,4 Proz.

ESCHERICH hat nach einer mir schriftlich gemachten Mitteilung im Jahre 1895 von 174 in der Grazer Kinderklinik mit Serum Behandelten nur 26 = 14,9 Proz. verloren, darunter waren 45 wegen Larynxstenose Operierte mit 9 Todesfällen = 20 Proz.

SOLTMANN in Leipzig hatte bei 423 im Jahre 1895 mit Serum Behandelten 88 Todesfälle = 20,8 Proz., darunter 127 wegen Larynxstenose Intubierte, von welchen 50 = 39,3 Proz. starben, während noch im Jahre 1894 von 128 Intubierten 62 = 48 Proz. gestorben waren. Dabei bemerkt SOLTMANN, daß die diphtheriekranken Kinder in Leipzig meist zu spät ins Krankenhaus kommen; so wurden im Jahre 1895 nur 148, d. i. 34 Proz. der Gesamtaufnahme an Diphtherie, in den ersten 3 Tagen eingebracht. Bei diesen 148 betrug die Mortalität nur 4,1 Proz., indem nur 6 starben.

In der chirurgischen Klinik von BOSE in Gießen betrug die Mortalität der wegen Diphtherie Tracheotomierten vom Jahre 1890 bis Oktober 1894 zwischen 52,7 und 53,8 Proz., in der darauf folgenden Serumperiode (bis 31. Juli 1895) starben nur 15,8 Proz. der Operierten.

Ebenso sah TIMMER in Amsterdam die Gesamtmortalität der Diphtheriefälle des Krankenhauses von durchschnittlich 44,6 Proz. seit der Serumbehandlung auf 8,8 Proz. und jene der Operierten von durchschnittlich 59,9 Proz. auf 18 Proz. herabsinken.

AASER in Christiania hat im Jahre 1895 von 352 bakteriologisch diagnostizierten Diphtheriefällen 212 schwerere mit Serum behandelt; es starben von letzteren nur 9,9 Proz., während früher die Mortalität, aus 2504 Fällen berechnet, 24 Proz. betrug. Die Tracheotomierten und Intubierten hatten in der Serumzeit eine Mortalität von 29,2 Proz.

GERMONIG's Bericht aus dem Civilspital in Triest ist zu entnehmen, daß 362 Serumfälle eine Gesamtmortalität von 20 Proz. darboten; bei Rachendiphtherie betrug die Sterblichkeit 9,5 Proz., bei Kehlkopfdiphtherie ca. 41 Proz., während in den der Serumepoche unmittelbar vorhergehenden Monaten die Mortalität der Rachendiphtherie fast 30 Proz., jene der Kehlkopfdiphtherie 76 Proz. gewesen war. In einem mitten in die Serumperiode hineinfallenden

Abschnitte, wo kein Serum beschafft werden konnte, starben von ca. 100 ohne Serum behandelten Fällen 35,3 Proz.

Die Jahresberichte der verschiedensten Kinderspitäler über das Jahr 1895 bekunden durchweg ein sehr beträchtliches Absinken der Diphtheriemortalität. Das St. Annen-Kinderspital in Wien wurde schon oben erwähnt; von den übrigen Wiener Spitälern hatten das Leopoldstädter eine Diphtheriemortalität von 19,5 Proz. (gegen 34,9 Proz. im Jahre 1894 und 44,5 Proz. im Jahre 1893), das Carolinen-Kinderspital 11,8 Proz. (vordem nie unter 40), das Kronprinz-Rudolf-Kinderspital 20,13 Proz. In der Olga-Heilanstalt zu Stuttgart starben 15,3 Proz. (von Tracheotomierten 32,1 Proz.); in Basel von 44 Operierten 13 = 29 Proz. (früher 59 Proz. im Durchschnitt), in Zürich sank die Mortalität von 40,2 auf 7 Proz.; in Dresden betrug sie 17,31 Proz. In Frankfurt starben in CHRIST's Kinderkrankenhaus von 483 Serumfällen 51 = 10,5 Proz.; darunter befanden sich 125 Fälle mit Kehlkopfdiphtherie, bei 71 gingen die Stenosenerscheinungen unter Serumbehandlung zurück, 54 mußten tracheotomiert werden, von letzteren starben 17 = 31,5 Proz.

Wie die bisher angeführten Beobachter durchaus günstige Ergebnisse aufzuweisen haben, so sprechen auch die in der Sammelforschung des deutschen kaiserlichen Gesundheitsamtes zusammengefaßten Krankenhausberichte in gleichem Sinne und ist zu beachten, daß es sich hier um statistische Verwertung von schon recht ansehnlichen Zahlen handelt.

Danach sind von 4358 im ersten Halbjahr 1895 mit Serum behandelten Diphtheriekranken (zumeist Kindern) 692 = 15,9 Proz. gestorben, während in den vorhergehenden 10 Jahren 1883—93 das Mortalitätsprozent an Diphtherie in den öffentlichen Krankenhäusern ein Minimum von 23,4 Proz. im Jahre 1885 zeigt und in den Jahren 1890—93 zwischen 27 und 30 Proz. schwankt.

Unter den 4358 Serumfällen sind 1220 Operierte mit 414 Todesfällen = 33,9 Proz. Mortalität. Dem Bericht der Sammelforschung sind diesbezüglich Vergleichszahlen nicht beigegeben, aber es ist allgemein bekannt, daß in den Krankenhäusern ohne Serum die Sterblichkeit der operierten echten Larynxdiphtherien nicht leicht unter 50 Proz. zu stehen kam und zumeist an 60 Proz., oft darüber betrug.

Die amerikanische pädiatrische Gesellschaft hat eine Sammelforschung über die Behandlung mit Heilserum in der Privatpraxis veranstaltet. Danach ergaben 5794 Serumfälle eine Mortalität von 12,3 Proz. Es befanden sich darunter 218 Fälle, welche zum Teil erst in moribundem Zustande eingespritzt wurden und zum Teil binnen 24 Stunden nach der Einspritzung starben. Die einzelnen Berichterstatter stimmen in der allgemeinen Angabe überein, daß der Typus der Diphtherie des verflossenen Jahres sich nicht von dem anderer Jahre unterschieden habe, so daß im ganzen Durchschnittsdiphtherie behandelt wurde. Die Berichterstatter konstatieren das überaus häufige Zurückgehen von Erscheinungen der diphtheritischen Larynxstenose ohne Operation. Von 533 Intubierten starben 138 = 25,9 Proz., 32 Tracheotomien ergaben 12 Todesfälle = 37,4 Proz. Demgegenüber wurde früher bei den durch MC HAUGHTON und MADDEN im Jahre 1892 gesammelten 5546 intubierten Fällen eine Mortalität von 69,5 Proz. konstatiert, und das beste in Amerika bisher veröffentlichte Intubationsresultat war das von DILLON BROWN, der bei 279 Fällen eine Mortalität von 51,6 Proz. hatte.

Aus der Arbeit von KOSSEL „zur Statistik der Serumtherapie gegen Diphtherie" sind verschiedene Daten als besonders beweisend anzusehen, nämlich Zahlenverhältnisse, in welchen eine Vermehrung der Frequenz und gleichzeitig eine Abnahme, nicht der prozentualen,

2*

sondern der absoluten Mortalitätsziffer sich findet. Es wird dadurch der von mancher Seite erhobene Einwand hinfällig, daß nur die gesteigerte Aufnahme von Diphtheriekranken, darunter vieler leichter Fälle, in die Krankenanstalten die Mortalität derselben vermindere.

Die Aufnahms- und Sterbeverhältnisse der Diphtheriekranken in der Berliner Charité zeigt die folgende Uebersicht:

Jahr	Zahl aller in der Charité aufgenommenen Diphtheriefälle		davon starben	
1886	116	Durchschnitt 146	51	Durchschnitt 78
1. I. 1887 bis 31. III. 1888	157		86	
1. IV. 1888 bis 31. III. 1889	163		92	
1889/90	167		87	
1890/91	140		83	
1891/92	104		65	
1892/93	152		83	
1893/94	168		77	
1894/95	306	Durchschnitt 285	41	Durchschnitt 40
1895/96	265		39	

Man ersieht aus diesen Zahlen, daß in der Charité, wo seit 1894/95 fast alle Diphtheriefälle mit Serum behandelt wurden, die absolute Sterbeziffer derselben auf die Hälfte des Durchschnittes der vorhergehenden 8 Jahre sinkt, trotzdem die Zahl der aufgenommenen Fälle auf das Doppelte desselben Durchschnittes gestiegen ist.

Uebrigens ist auch die Behauptung, daß das Sterbeprozent in den Krankenanstalten nur durch Mehraufnahmen leichter Fälle sich erkläre, nicht begründet; keineswegs reicht dieses von manchen supponierte Moment aus, um Differenzen zu erklären, wie sie beispielsweise im Jahre 1894 zwischen der Charité und dem Krankenhause Bethanien in Berlin sich ergaben. In der Charité, wo Serumbehandlung während des ganzen Jahres 1894 stattfand, betrug nach BEHRING die Diphtheriemortalität 16,7 Proz., im Krankenhause Bethanien, wo während des ganzen Jahres 1894 kein Heilserum verwendet wurde, 43,1 Proz., entsprechend der Höhe der Diphtheriemortalität, welche ungefähr in den Vorjahren in den Berliner Krankenhäusern beobachtet worden war.

KOSSEL giebt ferner, ähnlich wie oben bezüglich der Charité für sich gezeigt wurde, bezüglich sämtlicher Berliner Krankenhäuser eine Uebersicht der Aufnahmen und Sterbefälle an Diphtherie in den verflossenen 11 Jahren 1885—1895.

Aufnahme und Sterblichkeit an Diphtherie in sämtlichen Berliner Krankenhäusern nach KOSSEL:

Jahr	Aufnahme	Gestorben	Jahr	Aufnahme	Gestorben
1885	1928	789	1891	1764	623
1886	1738	609	1892	2074	837
1887	1636	598	1893	2450	951
1888	1446	523	1894	2890	801
1889	1623	573	1895	3061	484
1890	1792	695			

Aus dieser Tabelle geht hervor im Jahre 1894, wo die Serumbehandlung nur teilweise Platz gegriffen hatte, ein schwächeres, dann im Jahre 1895 (gegen dessen Ende nach KOSSEL eine sehr schwere Epidemie herrschte) ein beträchtliches Absinken der absoluten Mortalität bei seit 1891 stetig ansteigenden Aufnahmeziffern. Man ersieht, daß im Jahre 1895 am wenigsten Menschen in den Berliner Krankenhäusern an Diphtherie gestorben sind, nämlich 484; das ihm

am nächsten stehende Jahr 1888 mit 523 Todesfällen hat eine um mehr als die Hälfte geringere Aufnahmeziffer.

Zieht man in den Kreis der statistischen Betrachtung außer den Hospitalsfällen auch alle übrigen in Berlin angemeldeten Erkrankungen und Todesfälle an Diphtherie, so erhält man dasselbe Bild: bis 1894 steigt und sinkt die Mortalität genau entsprechend den Aufnahme- oder Meldeziffern, vom Jahre 1894 ab steigt die Aufnahme- bezw. Meldeziffer weiter, während die Sterbeziffer erst langsam, dann schneller absinkt.

Zahl der angemeldeten Erkrankungen und Todesfälle an Diphtherie in Berlin nach Kossel:

Jahr	Anmeldungen	Todesfälle	Jahr	Anmeldungen	Todesfälle
1886	6968	1662	1892	3683	1342
1887	5438	1392	1893	4315	1637
1888	4190	1195	1894	5220	1416
1889	4220	1210	1895	6106	987
1890	4586	1601			
1891	3504	1106			

Um den Kreis der statistischen Berechnungen noch zu erweitern, berücksichtigt Kossel ferner die Sterbeziffern der deutschen Städte mit mehr als 15 000 Einwohnern, sowie jene von Paris nach den Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamtes.

Todesfälle an Diphtherie in deutschen Städten mit über 15000 Einw. und in Paris (nach Kossel):

Jahr	Absolute Zahl der Diphtherietodesfälle in deutschen Städten	Von 10 000 Einw. starben in deutschen Städten an Diphtherie		Todesfälle an Diphtherie in Paris
1886	12 211	124		1524
1887	10 970	107		1565
1888	10 142	96		1718
1889	11 919	108		1706
1890	11 915	105	Durchschnitt 106	1639
1891	10 484	84		1363
1892	12 365	97		1398
1893	16 557	130		1262
1894	13 790	101		993
1895	7 611	53		411

In Paris, wo das Serum Ende 1894 bereits allgemeine Anwendung fand, ist das Absinken der Diphtheriesterblichkeit schon in dem letzteren Jahre auffälliger.

Auch aus England und Amerika lauten die Berichte, soweit sie mir zugänglich waren, günstig, doch sind die Differenzen der Sterbeziffern nicht so große wie die bisher angeführten. Dies erklärt sich ganz ungezwungen aus dem Umstande, daß das Serum in den betreffenden Berichtsperioden nur teilweise und öfters in unzulänglichen Dosen zur Anwendung kam. So heißt es in einem Berichte über die Diphtheriebehandlung in 6 großen Hospitälern Londons, daß nur 61,8 Proz. der Aufgenommenen mit Serum behandelt wurden, indem einmal bei den als leichter angesehenen Fällen von dieser Therapie überhaupt Abstand genommen wurde und dann bei allen Hospitälern 3—4-monatliche Pausen vorkamen, wo kein Serum vorhanden war. Es starben von 3042 im Jahre 1894 ohne Serum behandelten Diphtheriefällen 902 = 29,6 Proz., im Jahre 1895, wo, wie erwähnt, eine teilweise Behandlung mit Serum Platz gegriffen hatte, von 3529 Er-

krankten 796 = 22,5 Proz. Die Mortalität der Serumfälle und der ohne Serum Behandelten ist in dem Berichte nicht gesondert angeführt. Eine auffälligere Differenz ergeben die Tracheotomierten, indem 1894 von 216 Tracheotomierten 184 = 70,4 Proz. gestorben waren, wogegen 1895 von 255 Tracheotomierten 125 = 49,4 Proz.

Die Beteiligung der einzelnen Altersklassen war hierbei in beiden Jahren nahezu die gleiche.

Nach einem Berichte von E. ROSENTHAL in Philadelphia sank die Diphtheriemortalität in New York, welche nach einem Durchschnitt der vorhergehenden 4 Jahre 27 Proz. betragen hatte, im Serumjahre 1895 auf 17 Proz. und in Boston von 29 auf 15 Proz.

Während alle bisher angeführten statistischen Berechnungen ein mehr oder weniger ausgesprochenes günstiges Resultat für die Serumbehandlung ergaben, scheint aus den Beobachtungen von SOERENSEN in Kopenhagen, von KOHTS in Straßburg und von MÜLLER in Halle keine oder doch keine nennenswerte Beeinflussung des diphtheritischen Prozesses durch das antitoxische Serum hervorzugehen.

SOERENSEN hat im Blegdamspitale 51 schwere Diphtheriefälle mit BEHRING'schem Serum und 46 gleichfalls schwere Fälle ohne Serum behandelt, wobei keine Auswahl stattfand, sondern meist der Umstand entschied, ob gerade Serum vorhanden war oder nicht. Von den 51 Serumfällen starben 17 = 33 Proz., von den 46 Fällen ohne Serumbehandlung 15, also ebenfalls 33 Proz. SOERENSEN hat bei diesem Vergleich keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen sehen können, weder im Verlauf noch in der Dauer der Krankheit. Zunächst fällt auf, daß SOERENSEN bemerkt, er habe bei der Serumbehandlung „stärkere hämorrhagische Diathese“ beobachtet. Da nun eine über viele Tausende von Fällen sich erstreckende Erfahrung lehrt, daß das Serum nicht Ursache der hämorrhagischen Diathese ist, sondern, wo solche sich findet, dieselbe von der schweren diphtheritischen Erkrankung an sich abhängt, so drängt sich die Vermutung auf, daß der Serumbehandlung bei SOERENSEN doch die schlimmsten Fälle zugefallen waren, was bei einer so kleinen Versuchsreihe den Prozentsatz der Mortalität doch sehr beeinflussen muß. Von noch größerer Bedeutung sind jedoch andere Bemerkungen SOERENSEN's. Derselbe sagt: „Die Serumdosen waren im ganzen nur klein, da es ratsam erschien, anfangs vorsichtig zu Werke zu gehen, ebenso wie die hämorrhagische Diathese in mehreren der gespritzten Fälle zur Vorsicht mahnte.“ Ferner „kam das Serum gewöhnlich erst nach mehrtägiger Krankheitsdauer zur Anwendung“.

Aus dieser Mitteilung SOERENSEN's geht daher nichts hervor, was für oder wider den Nutzen einer rationell geübten Serumtherapie bei Diphtherie verwertet werden kann, sondern nur die allen auf diesem Gebiete Erfahrenen bekannte Thatsache, daß wenn bei schwerer Diphtherie die Serumbehandlung spät einsetzt und eine zum Teil ungenügende Dosierung in Anwendung kommt, das Resultat nicht erheblich differiert von dem bei ähnlich schweren Fällen ohne Serumbehandlung. Die Differenz kann selbstverständlich bei kleinen Versuchsreihen vollständig schwinden, ja es kann die statistische Berechnung zufälligerweise scheinbar zu Ungunsten der Serumbehandlung entscheiden.

Dasselbe gilt von einer zweiten Mitteilung SOERENSEN's betreffend 80 mit französischem und dänischem Serum behandelte Diphtherie-

fälle. Von diesen starben 9, dagegen von 140 ohne Serum Behandelten nur 5. Zum Verständnis dieser Zahlen muß bemerkt werden, daß in Kopenhagen seit Jahren die Diphtherie sehr milde verläuft und die Mortalität aller Behandelten in den Jahren 1892—94 ca. 9 Proz., die der Kinder ca. 14—15 Proz. betrug. Von den 9 bei Serumbehandlung Gestorbenen (7 Rachen-Nasendiphtherien und 2 außerdem mit Laryngitis kompliziert) waren 8 am 3.—5. Krankheitstage und nur einer am 2. Tage in Behandlung gekommen. Die Nasen-Rachenaffektion bezw. Larynxerkrankung bestand schon bei der Aufnahme. Daß bei solchen in vorgeschrittenem Stadium der Erkrankung befindlichen Fällen das Serum häufig versagt und die schon vorhandene Intoxikation des Organismus nicht mehr aufzuheben vermag, ist von allen Beobachtern konstatiert worden. Die Heilwirkung des Serums ist sicherlich keine unbegrenzte und können letale Ausgänge bei solchen Fällen nicht als Beweis dafür gelten, daß es überhaupt keine Heilwirkung besitzt. Ein flüchtiger Blick auf die beiden zum Vergleich herangezogenen Untersuchungsreihen lehrt, daß sie ganz ungleichartig und sehr zu Ungunsten der Serumfälle zusammengesetzt waren. Unter den 80 Serumfällen werden 27 als schwer und 21 als mittelschwer bezeichnet, bei den 140 Fällen ohne Serum sind 14 als schwer und 27 als mittelschwer bezeichnet. Bei dem im allgemeinen so leichten Charakter der Kopenhagener Diphtherie kann wohl angenommen werden, daß fast nur bei den als schwer und mittelschwer bezeichneten Fällen die Prognose zweifelhaft war. Nun finden wir unter den 80 Serumfällen 48 = 60 Proz. prognostisch zweifelhafte Fälle, wogegen unter den 140 Fällen ohne Serum 41 = 29 Proz. Es gilt von diesen beiden, offenbar nicht vergleichbaren Versuchsreihen ganz und gar dasselbe, was SOERENSEN selbst bezüglich seiner weiteren, die Croupfälle betreffenden Versuchsreihen, auf die ich später noch zurückkomme, sagt. Er bestreitet, daß das Serum ein Wundermittel sei, welches den Verlauf und Ausgang der Diphtherie ganz umformen wird, und fährt dann fort wie folgt: „Auf der anderen Seite wäre es ganz unberechtigt, aus den hier vorliegenden Resultaten den Schluß zu ziehen, das Serum besitze gar keine heilende Kraft. Eine solche kann in einem Materiale wie dem vorliegenden durch Zufall oder durch eine unbewußte Parteilichkeit verschleiert werden.“ Wenn auch, wie schon erwähnt, SOERENSEN diese Aeußerung nur auf die Croupfälle zu beziehen scheint, so ergiebt die Durchsicht seiner Mitteilungen hinreichende Anhaltspunkte, um ein derart zusammengesetztes statistisches Material als zur Beurteilung der Serumwirkung ungeeignet zu bezeichnen.

Eine ähnliche Bewandtnis hat es mit der Statistik von MÜLLER aus der chirurgischen Klinik in Halle. Es starben daselbst von 52 tracheotomierten Serumfällen 26 = 50 Proz., wogegen von 25 Tracheotomierten ohne Serum 10 = 40 Proz. MÜLLER zieht nun allerdings aus diesen Zahlen nicht etwa den Schluß, daß das Serum einen ungünstigen Einfluß geübt habe.

Zur Erklärung genügt, daß, wie MÜLLER weiterhin ausführt, mehr als drei Vierteile der Kranken bereits 4 und mehr Tage vorher krank waren, daß zahlreiche Kinder schon in Agone sich darunter befanden, und daß ein Teil der Fälle zu wenig Serum bekommen habe.

Auch die Statistik von KOHTS ist, als auf viel zu kleinen Zahlen basierend, nicht verwertbar. Er hatte bei 27 Tracheotomierten mit

Serum 8 Todesfälle = 30,77 Proz., bei 11 in derselben Zeit Operierten ohne Serum 4 Todesfälle = 36,36 Proz. Daraus lassen sich, wie KOHTS selbst zugiebt, keine weitergehenden Schlüsse ziehen; wie wenig dies berechtigt wäre, zeigt die von SIEGERT publizierte Statistik derselben Klinik. Hiernach starben an der KOHTS'schen Klinik von den im Laufe der vorhergehenden 5 Jahre tracheotomierten Diphtheriekranken im Durchschnitt 44,3 Proz., und gab es in dieser Periode Zeiten, wo sich dieselbe bis zu 50 Proz. erhob.

Wie man andererseits auf recht stattliche Zahlen gestützt zu unrichtigen Folgerungen gelangen kann, zeigt die Sammelforschung der Deutschen medizinischen Wochenschrift. Nach dieser starben von 5833 mit Serum behandelten Fällen 599 = 9,6 Proz. und von 4479 ohne Serum Behandelten 656 = 14,7 Proz. Dies hat bei Einzelnen die Meinung hervorgerufen, daß die Erfolge der Serumtherapie, soweit sie nach der Statistik sich beurteilen lassen, im ganzen doch recht mäßige seien. BEHRING, welcher sich der Mühe unterzog, das ganze aus Zählkarten bestehende Material zu studieren, äußert sich mit Recht dahin, daß diese Sammelforschung zur Beurteilung nicht brauchbar sei; denn dies wäre nur dann der Fall, wenn von den Berichterstattern die Fälle, so wie sie kamen, alle mit oder ohne Serum behandelt worden wären, ohne Auswahl. Es findet sich jedoch, wie BEHRING zeigt, in vielen dieser Zählkarten ausdrücklich bemerkt, daß nur die schweren Fälle mit Serum behandelt wurden, die leichten nicht.

Aus den geschilderten statistischen Untersuchungen und Berichten ist zu ersehen, daß in den großen Städten von Deutschland, Oesterreich, Frankreich, England und Amerika zu Ende des Jahres 1894 und im Jahre 1895 eine auffällige Verminderung der Diphtheriemortalität stattgefunden hat, welche mit der Einführung einer neuen Behandlungsmethode derselben, der Serumtherapie, zeitlich zusammenfällt.

Gegen die Schlußfolgerung jedoch, daß diese Herabminderung der Diphtherietodesfälle mit der Serumbehandlung in ursächlichem Zusammenhang steht, ist der Einwand erhoben worden, es könne sich da um ein rein zufälliges Zusammentreffen handeln, da ja die Diphtherieepidemien bezüglich ihrer Schwere außerordentlich schwanken, und da diese Krankheit seit einigen Jahren überhaupt eine deutliche Abnahme der Intensität zeige.

Diese letztere Anschauung wird namentlich von GOTTSTEIN vertreten, welcher in einem Aufsatz, betitelt „Ueber gesetzmäßige Erscheinungen bei der Ausbreitung einiger endemischer Krankheiten", die Ansicht zu begründen sucht, daß für die Form, unter welcher eine kontagiöse Krankheit sich ausbreitet, nicht die Beschaffenheit des Kontagiums entscheidend sei, sondern die Empfänglichkeit der Gattung für dasselbe, eine Eigenschaft, welche mit der Natur des Kontagiums nichts zu thun habe. Er nennt die Zahl, welche ausdrückt, wie viele von je 100 Menschen, die mit dem Kontagium nachweislich in Berührung waren, auch wirklich daran erkrankt sind, den Kontagionsindex und berechnet in dieser Weise für die Masern 95, für Scharlach 40, für Diphtherie nur 10 als Kontagionsindex. Daraus erklärt GOTTSTEIN, daß die Masernepidemien ein schnelles, plötzliches Ansteigen zeigen und einen ebenso schnellen Abfall, während sich dies bei Scharlachepidemien langsamer vollziehe; noch viel flacher müsse jedoch

die Kurve einer Diphtherieepidemie sein und die Zeit vom Ansteigen bis zum Höhepunkt und bis zum endlich erreichten Abfall sich vielleicht auf Jahrzehnte erstrecken. Wolle man daher eine charakteristische Diphtheriekurve erhalten, so müsse man schon den Zeitraum von mehr als einem Vierteljahrhundert ins Auge fassen.

Er betrachtet auf Grund dieser Theorie die von HEUBNER, HECKER u. a. entworfenen Diphtheriekurven, welche sich nur auf das verflossene Decennium erstrecken, als Bruchteile einer Diphtheriekurve, und zwar für die meisten Großstädte als den ziemlich steil abfallenden Schenkel einer solchen Kurve.

GOTTSTEIN's Theorie basiert auf der meines Erachtens nicht genügend begründeten Hypothese, daß der Gang der Diphtherieepidemien lediglich beeinflußt werde durch die jeweilige Empfänglichkeit des vorhandenen Menschenmaterials. Die Gattung des Menschengeschlechts sei im allgemeinen wenig empfänglich für Diphtherie, so daß die ausgiebige Auslese der besonders disponierten Individuen durch den Tod genüge, um für die betreffende Generation (und vielleicht durch Vererbung auch für die nächste Generation) der Krankheit den Boden zu entziehen. Erst wenn die Seuche zeitweilig ganz zurückgetreten ist, erwächst eine neue Generation, welche derselben nicht mehr angepaßt ist und nun findet sie wieder Boden.

Es mag ja in GOTTSTEIN's Gedankengang etwas Richtiges liegen, aber das einseitige Hervorkehren der Disposition erscheint doch nicht gerechtfertigt, vielmehr liegen Gründe genug vor, anzunehmen, daß auch das Kontagium sich ändert und damit den Charakter der Epidemien bezw. ihre Mortalität beeinflußt.

Und selbst, wenn man der Disposition hierbei einen sehr großen Einfluß beimißt, so ist gerade für die Großstädte in Betracht zu ziehen, daß die Bevölkerung breiter Schichten in denselben, nämlich des Arbeiterstandes, eine stets fluktuierende ist, und so immer wieder ein ausgiebiger Zuwachs von noch nicht durchseuchtem Menschenmateriale stattfindet.

Mag man nun über diese Theorie denken wie man will, so viel giebt selbst GOTTSTEIN zu, daß die Behauptung von der steten Abnahme der Diphtheriemortalität in den verflossenen Jahren nicht für alle Großstädte gilt, und vielfach findet man eine ziemliche Gleichmäßigkeit der Sterbeziffern durch eine Reihe von Jahren. Wenn auch ab und zu größere Sprünge und Schwankungen vorkommen, so sind sie doch nicht vollkommen gleichzeitig in allen großen Städten zu beobachten, vielmehr findet man vielfach eine große Inkongruenz.

Wie will man es nun mit den bisherigen epidemiologischen Erfahrungen bezüglich der Diphtherie in Einklang bringen, daß die Mortalität an derselben Ende 1894 und noch auffälliger 1895 in allen großen Städten des Kontinents sowie Englands und Amerikas, in welchen die Serumtherapie zur selben Zeit eingeführt wurde, so bedeutend gesunken ist, ohne die Einwirkung eines bisher nicht vorhandenen Faktors heranzuziehen. Daß dieser Faktor in der neuen Behandlungsmethode zu suchen ist, geht aus der überall zu konstatierenden Kongruenz des Absinkens der Mortalität mit der mehr oder weniger ausgedehnten und ausgiebigen Anwendung des Serums hervor. Diese Kongruenz zeigt nicht bloß das Absinken der Jahresmortalität im ganzen, sondern sie kommt auch in detaillierterer Weise zum Ausdruck. So zeigen die von HEUBNER angefertigten Mortalitäts-

kurven der Diphtherie in 5 großen deutschen Städten von 1885 bis 1894 die bekannte Jahresschwankung, die winterliche Exacerbation und sommerliche Remission. Dieselbe tritt besonders deutlich in Berlin und Dresden auf, in Leipzig erst in den letzten 3 Jahren, was HEUBNER durch besondere lokale Verhältnisse erklärt. Derselbe hebt nun die in der That auffällige Thatsache hervor, daß zum Schluß des Jahres 1894 in allen 5 Kurven das gewöhnliche Ansteigen in den letzten Monaten des Jahres ausbleibt.

Ueberblickt man das gesamte statistische Material über die Serumbehandlung der Diphtherie, soweit es zu Schlußfolgerungen verwertbar bezw. in zweckentsprechender Weise gesammelt ist, berücksichtigt man insbesondere die in den meisten Diphtheriestationen gemachten Erfahrungen in jenen Zeiträumen des Jahres 1894, wo das Serum ab und zu nicht erhältlich war, die ein geradezu beweisendes Experiment am Menschen darstellen, so muß man zu dem Schlusse gelangen: die Statistik spricht entschieden für eine günstige Beeinflussung der diphtherischen Erkrankung durch die Serumtherapie.

Klinische Beobachtungen über den Verlauf der Diphtherie unter dem Einfluss der Serumbehandlung.

BEHRING und seine Mitarbeiter haben die Wirksamkeit der Serumbehandlung folgendermaßen umgrenzt. Nur die durch den Diphtheriebacillus hervorgerufenen Veränderungen sollen durch das Antitoxin beeinflußt werden; beim Menschen jedoch lägen die Verhältnisse anders als bei der subkutanen Infektion von Meerschweinchen mit Reinkulturen. Die Ansiedelung der Diphtheriebacillen auf der Schleimhaut und die Schwächung des Organismus durch das von ihnen produzierte Gift bereiten anderen Mikroorganismen, insbesondere den Streptokokken, den Boden zur Invasion des Körpers, und es entstehen allerlei Mischinfektionen, auf welche das Antitoxin keine direkte Wirkung übe.

Aber auch bei den reinen Diphtherien könne es geschehen, daß, wenn die Körperzellen allzulange vor Eintritt der Serumbehandlung der Einwirkung des diphtherischen Giftes ausgesetzt waren, die Antitoxine nachher ihren Zerfall nicht mehr zu hindern vermögen. Ferner seien die Aussichten der Serumbehandlung geringe, wenn bereits Trachea und Bronchien mit Membranen erfüllt sind, etwa auch schon Pneumonie sich entwickelt hat, wo dann die Erstickung weder durch die Tracheotomie noch durch die Serumbehandlung verhütet werden könne. Aus alledem wurde gefolgert, daß die Chancen der Serumtherapie sich um so günstiger gestalten müßten, je früher die Behandlung einsetzt, und daß dies bei Anordnung der behandelten Fälle nach Krankheitstagen in den entsprechenden Genesungs- resp. Sterbeziffern zum Ausdruck kommen würde.

Beim Tierversuche war ein solches Verhalten schon früher konstatiert worden, und es erschien daher für die Frage der Wirksamkeit des Serums bei der Diphtherie des Menschen immerhin von Interesse festzustellen, ob in dieser Beziehung eine mehr oder weniger ausgesprochene Analogie sich erweisen lasse.

a) Die Beeinflussung der Mortalität durch die Krankheitsdauer vor Beginn der Behandlung.

Wenn wir dieser Frage nachgehen, so müssen wir uns abermals auf das Gebiet der Statistik begeben, nämlich die Ziffern reden lassen, aber diese Untersuchung fällt doch schon zum Teil in das Gebiet der klinischen Beobachtung. Wie jedem, der größere Erfahrungen über Diphtherie besitzt, zur Genüge bekannt ist, erweisen sich die Angaben der Angehörigen von diphtheriekranken Kindern über den Beginn der Erkrankung in einer nicht geringen Zahl der Fälle als unglaubwürdig, insofern das vorhandene klinische Bild entschieden dafür spricht, daß die Erkrankung vor der ärztlichen Intervention länger gedauert haben muß, als angegeben wurde. Will man nun die oben berührte Frage beantworten bezw. prüfen, in welchem Verhältnis die Mortalität der Diphtherie zum Beginn der Serumbehandlung steht, so muß man bemüht sein, die erwähnte Fehlerquelle nach Thunlichkeit auszuschalten. Es gelingt dann nicht selten, bei nochmaliger genauer Erhebung der anamnestischen Daten die ursprünglichen irrtümlichen Angaben der Angehörigen zu korrigieren. Auch dann sind noch Fehler nicht ausgeschlossen und können deshalb auch hier nur aus größeren Zahlen Schlüsse gezogen werden. Insofern könnte die Erörterung dieser Frage auch wohl bei der Statistik der Serumbehandlung ihren Platz finden, sie bildet indessen gleichsam einen Uebergang zu den klinischen Beobachtungen im engeren Sinne.

Auch hier gilt es zunächst, Vergleichsobjekte zu gewinnen und zu untersuchen, wie sich die Mortalität der Diphtherie ohne Serum, also bei anderen, vordem üblichen Behandlungsmethoden je nach dem Beginn derselben, sowohl im allgemeinen als unter Berücksichtigung des Lebensalters, verhalten hat.

Gläser in Hamburg will aus der Statistik des dortigen Krankenhauses, welche zeigt, daß frühzeitige Aufnahme ins Hospital auch bei anderen Behandlungsmethoden die Sterblichkeit mindert, den Schluß ziehen, es beweise nichts für die Wirksamkeit des Serums, wenn bei Anwendung desselben von den in den ersten Krankheitstagen zur Behandlung Gekommenen weniger sterben. Die Thatsache, daß frühzeitig in die Hospitäler aufgenommene diphtheriekranke Kinder von jeher besser wegkamen als die in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung Eingebrachten, wird wohl allgemein zugegeben, aber die Verhältnisse gestalten sich bei Serumbehandlung doch wesentlich anders. So äußert sich Baginsky, es sei allerdings richtig, daß jeder frühzeitig in sachverständige ärztliche Behandlung genommene Fall von Diphtherie dadurch mehr Heilungschancen gewinnt, aber die Verbesserung der Mortalität habe sonst bei Frühbehandlung ca. 10 Proz. betragen, während sie bei frühzeitiger Serumanwendung 25 Proz. betrage.

Heubner vergleicht die Sterblichkeit der Diphtheriefälle, welche ohne oder mit minderwertigem Serum behandelt wurden, mit der Sterblichkeit solcher, die wirksames Serum erhielten, nach dem Krankheitstage und erhält folgende Zahlenverhältnisse.

Mortalität von Diphtheriefällen, welche ohne oder mit schwachem Serum behandelt sind, in Prozenten		Mortalität von mit wirksamem Serum behandelten Diphtheriefällen in Prozenten	
2. Tag	36 Proz.	2. Tag	6,0 Proz.
3. „	57 „	3. „	4,5 „
4. „	43 „	4. „	5,5 „
5. „	50 „	5. „	16,0 „
6. „	50 „	6. „	25,0 „

In dem Berichte der 6 großen Londoner Spitäler werden die Jahre 1894 (ohne Serum) und 1895 (teilweise mit Serum) bezügiich der Mortalität nach Krankheitstagen verglichen.

Gestorben 1894 (ohne Serum)		Gestorben 1895 (mit Serum)	
1. Tag	22,5 Proz.	1. Tag	11,7 Proz.
2. „	27,0 „	2. „	12,5 „
3. „	29,0 „	3. „	22,0 „
4. „	31,6 „	4. „	25,1 „
5. „	30,8 „	5. „	27,0 „

Die Differenzen der Sterbeprozente sind auch hier ersichtlich, aber bei weitem nicht so beträchtlich wie bei Heubner; dies erklärt sich aus dem Umstande, daß nur 61.8 Proz. der Diphtheriefälle im Jahre 1895 mit Serum behandelt wurden und viele davon zu geringe Dosen erhielten, wie in dem Bericht ausdrücklich gesagt ist.

Bemerkt sei noch, daß die einzelnen Altersklassen in beiden Jahrgängen nahezu gleich vertreten waren.

Gläser, der, wie schon erwähnt, den Wert der Mortalitätsberechnung nach Krankheitstagen in Zweifel zieht, hat das Serum selbst nicht angewendet und giebt diesbezüglich kein vergleichbares Material. Immerhin ist aus seiner Statistik zu ersehen, daß z. B. Tracheotomierte vom 3. Krankheitstage im Hamburger Krankenhause eine Sterblichkeit von 50 Proz. aufweisen.

Meine 500 Diphtheriefälle mit Serumbehandlung, von welchen, wie schon erwähnt, 57,2 Proz. den untersten Altersklassen angehörten und unter welchen sich 207 diphtheritische Larynxstenosen (darunter 154 operierte) befanden, geben nachstehende Sterbeprozente mit Rücksicht auf die Erkrankungsdauer vor Beginn der Behandlung.

Eingebracht am	Zahl	Davon gestorben	Mortalität in Prozenten
1. Tag	25	0	0,0 Proz.
2. „	130	11	8,4 „
3. „	127	18	14,2 „
4. „	82	14	17,0 „
5. „	44	8	18,1 „
6. „	24	4	16,6 „
7. „	19	4	21,0 „
über 7 Tage	35	9	25,7 „
unbekannt	14	6	
Summe	500	74	14,8 Proz.

Baginsky hat die Sterbeprozente nach Krankheitstagen aus 470 Fällen berechnet, worüber die folgende Tabelle Aufschluß giebt.

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Mit Serum behandelt	111	134	92	52	39	13	4	9	6	3	1	3	0	3
Gestorben	3*)	14	13	12	14	4	1	3	3	1	1	1	0	2
Mortalität in Proz.	2,7	10,45	14,13	23,07	35,9	30,7	25	33,3	50	33,3	100	33,3	0	66

*) Sämtliche kaum richtig, weil sehr vorgeschrittene Fälle.

b) Das Verhalten der diphtherischen Lokalaffektion.

Sprechen diese Zahlen immerhin eine deutliche Sprache, so erscheinen doch die klinischen Beobachtungen, welche sich auf die einzelnen Krankheitserscheinungen beziehen, bei weitem wichtiger; entgegengehalten dem, was man in jahrelanger Praxis am selben Orte und unter gleichen Verhältnissen bei der Behandlung der Diphtherie gesehen und erlebt hat, bilden diese Wahrnehmungen wohl das wichtigste Argument zu gunsten des Serums.

Das, was dem Beobachter bei Serumbehandlung der Diphtherie sich aufdrängt, ist nicht etwa das Auftreten ganz neuartiger Ereignisse, vielmehr sieht man, daß die wesentlichen Krankheitserscheinungen sich viel milder gestalten und daß die Rückkehr zur Norm sich rascher vollzieht.

Eine der wichtigsten Krankheitserscheinungen ist die Exsudation auf und in der Schleimhaut, das Auftreten der diphtherischen Membran.

Nachdem Ehrlich und Kossel in ihrer auf 233 Fälle basierten Darstellung auf den Stillstand des lokalen Prozesses und die frühzeitige Ablösung der Membranen hingewiesen hatten, wurde dieses Verhalten auch von anderen Beobachtern konstatiert, doch brach sich erst nach und nach die Erkenntnis Bahn, daß hier eine sehr charakteristische Wirkung vorliege.

Ich selbst hatte nach den ersten 100 Serumfällen den persönlichen Eindruck gewonnen, daß der lokale Prozeß im Rachen günstig beeinflußt wurde und rascher, als nach dem Aussehen der Fälle zu erwarten gewesen wäre, zum Stillstand gelangte. Meine Beobachtungen ergaben Folgendes. Wurde bei einem Kinde mit echter Diphtherie die Serumbehandlung eingeleitet, so fand man am nächsten Tage zumeist den Belag noch etwas mehr ausgebreitet, in manchen Fällen bereits Stillstand des Prozesses: 24 Stunden später scharfe Abgrenzung des Belagrandes gegen die gerötete Schleimhaut, eine weitere Ausbreitung hat nicht mehr stattgefunden. Am 3. Tage war in der Regel ein deutlicher Rückgang des Belages, resp. teilweise oder auch vollständige Abstoßung bemerkbar, in anderen Fällen verflossen bis zur völligen Reinigung der Rachenschleimhaut noch mehrere Tage. Ich mußte jedoch damals, bei noch nicht sehr ausgedehnter Erfahrung, den von manchen erhobenen Einwand gelten lassen, daß ein derartiger Verlauf im Einzelfalle nicht als etwas Besonderes erscheine, da sich ja bei leichteren Diphtheriefällen auch ohne Serumtherapie ähnliches beobachten lasse. Nach und nach sah man jedoch das Konstante und Regelmäßige dieses Vorganges auch bei den schweren Fällen, und diese prompte und stete Wiederkehr desselben ist, wie Baginsky mit Recht betont, aufs höchste überraschend und „durchaus ungewöhnlich dem gegenüber, was man sonst bei der Diphtherie des Pharynx gesehen hat und zu sehen gewohnt war“.

Wenn Baginsky sagt, der vollkommene Stillstand des lokalen Prozesses sei nach etwa 12, jedenfalls innerhalb der ersten 24 Stunden zu beobachten, worauf die dunkelrote Demarkationslinie an den Rändern der diphtherischen Plaques auftrete, so dürfte dies für die Mehrzahl der Fälle richtig sein, doch beobachtet man, wie schon Kossel bemerkt, nicht selten noch am Tage nach der Injektion, bezw. nach Ablauf von 24 Stunden, daß hier und da die Membranbildung noch etwas vorgeschritten ist, indem Schleimhautpartien in der nächsten

Nachbarschaft der diphtherischen Plaques, die am Tage der Injektion nur gerötet erschienen, nunmehr auch belegt sind. Da ist wohl anzunehmen, daß die Schleimhautgefäße dieser Partien durch das Diphtheriegift schon alteriert waren, als die Injektion vorgenommen wurde, und es einer gewissen Zeit bedarf, bevor die Gefäßwand sich erholt und die einmal eingeleitete Exsudation zum Stillstand gelangt.

Da die Rachendiphtherie, wo diese Vorgänge am besten studiert werden können, unter sehr verschiedenen Formen verläuft, welche Verschiedenartigkeit bald in der wechselnden Virulenz der Bacillen, bald in der individuellen Empfänglichkeit der Erkrankten oder in dem Hinzutreten von Mischinfektionen ihren Grund haben dürfte, so ist es einleuchtend, daß der hier geschilderte Vorgang zuweilen eine Abänderung erfahren kann trotz seiner großen Konstanz in der Majorität der Fälle. Solche Ausnahmen hat auch Baginsky beobachtet, insbesondere bei Fällen, wo schmutziggrüne oder blutiggrüngraue Massen die Pharynxgebilde überziehen und furchtbarer Foetor besteht. In diesen Fällen fehlt die demarkierende Entzündungszone, es erfolgt zwar die Ablösung der Hauptmasse in den ersten 3—4 Tagen, doch bleibt ein mehr oder weniger über die Pharynxgebilde ausgebreiteter schmieriger Ueberzug von schmutziggrünlicher Färbung zurück. Baginsky bezeichnet diese Fälle nicht als eigentlich septische, aber schwerste Erkrankungen, die meist durch Herzlähmung tödlich enden. Es sind das spät zur Behandlung gekommene Fälle.

Nach dem Auftreten der roten Demarkationslinie, also etwa am 2.—3. Tage, beginnen sich die Membranen heller, oft ganz weiß zu färben und von der Schleimhaut an den Rändern, die sich mitunter förmlich aufrollen, abzulösen.

Schon früher sind die submaxillaren Lymphdrüsen deutlich abgeschwollen, die Schwellung des periglandulären Zellgewebes rückgängig geworden, ebenso die übrige, vordem stark rote und geschwollene Rachenschleimhaut abgeblaßt und ebenfalls abgeschwollen, und nunmehr vollzieht sich die völlige Ablösung der Membranen in verhältnismäßig kurzer Zeit.

Wenn auch, je nach der Form und Schwere der Affektion, der Zeitpunkt, bis zu welchem die Rachenschleimhaut wieder vollkommen membranfrei wird, im Einzelfalle variiert, so kann man doch sagen, daß fast immer, auch in schweren und schwersten Fällen, die Membranen längstens innerhalb 8 Tagen vollständig zu schwinden pflegen. Durchschnittlich ist jedoch die Losstoßung der Membranen früher vollendet. Das Charakteristische liegt aber hauptsächlich in der Promptheit und Schnelligkeit, mit welcher die demarkierende Entzündung eingeleitet und der lokale Prozeß zum Stillstand gebracht wird, worauf sofort die Loslösung der Membranen und die Abschwellung der benachbarten Lymphdrüsen beginnt. Das spielt sich auch in schweren Fällen zumeist in den ersten 3—4 Tagen ab.

Heubner hat auf Grund seiner Beobachtungen berechnet, daß bei Fällen ohne Serumbehandlung die völlige Abheilung der Lokalerkrankung, d. h. die vollständige Losstoßung der Beläge im Rachen, am häufigsten auf den 8. Tag, bei den mit Serum Behandelten hingegen auf den 6. Tag fällt; die weitaus größte Majorität seiner Fälle ohne Serum heilte erst am 8. Tage oder später ab, während bei der Mehrzahl der Serumfälle die Abheilung vor dem 8. Tage erfolgte, ja oft schon am 4.—5. Tage vollendet war.

Glaeser in Hamburg findet, daß im dortigen Krankenhause bei den diphtheriekranken Kindern, ohne daß Serum angewendet wurde, in der Mehrzahl der Fälle die Beläge sich am 7. Tage abgestoßen haben, und daß dies bei Erwachsenen schon am 5. Tage erfolgt sei. Die Bemerkung Glaeser's, daß er bei Kindern (ohne Serumbehandlung) die recht häufige Abstoßung der Membranen schon am 3. Tage gesehen habe, läßt immerhin dem Zweifel Raum, ob das alles auch echte Löffler'sche Diphtherie war. Aber ganz abgesehen davon ist es ja klar und wurde schon früher hervorgehoben, daß man die an irgend einem Orte zu einer beliebigen Zeit beobachteten Diphtheriefälle nicht ohne weiteres mit solchen eines anderen Ortes und einer anderen Zeit vergleichen kann. Glaeser's Angaben könnten nur dann einen Wert beanspruchen, wenn er die Serumtherapie an seinem Material darauf hin geprüft hätte, was, wie er selbst bemerkt, nicht geschehen ist.

Auch die Lokalaffektion der Nase, die sich ja in den schweren Fällen von Rachendiphtherie häufig hinzugesellt, wird durch die Serumbehandlung in sehr auffälliger Weise günstig beeinflußt. Bereits am 2. oder am 3. Tage nach Beginn der Behandlung verändert sich zumeist die Sekretion der Nase, das Sekret verliert seine erodierende Beschaffenheit, in manchen Fällen werden Membranstückchen ausgestoßen, und der ganze Prozeß in der Nase erscheint in wenigen Tagen abgeheilt, da alle Symptome der Nasendiphtherie verschwinden. Ein solches Verhalten wurde allseitig konstatiert und ist um so mehr aufgefallen, als bei anderen Behandlungsmethoden eine so rasche Abheilung der diphtherischen Nasenaffektion nicht gerade häufig war.

Eines der wesentlichsten Kriterien für die Beurteilung der Serumwirkung bildet die diphtheritische Larynxerkrankung und die dadurch bedingte Larynxstenose. Gerade hier tritt die Heilwirkung in geradezu überraschender Weise hervor und findet ihren prägnanten Ausdruck sowohl in dem auffälligen Sinken des Sterbeprozentes der die Operation erheischenden Fälle, als in dem sehr häufigen Zurückgehen bereits entwickelter Stenosenerscheinungen, so daß der operative Eingriff sehr häufig entbehrlich wird in Fällen, wo er nach allen sonstigen Erfahrungen unvermeidlich schien.

Ferner konnten fast alle Beobachter, die über größere Erfahrungen verfügen, mit seltener Uebereinstimmung konstatieren, daß bei Diphtheriefällen, die bei Beginn der Behandlung noch keine Erscheinungen von Ergriffensein des Larynx darboten, bei ausgiebiger Serumanwendung ein späteres Fortschreiten des Prozesses auf den Kehlkopf nicht beobachtet wurde.

Demgemäß verminderte sich auch die Zahl der operativen Eingriffe auf den Diphtheriestationen, insbesondere jene der Tracheotomien, und wo doch eingegriffen werden mußte, trat mehr und mehr an Stelle der Tracheotomie das mildere, unblutige Verfahren der Intubation.

Wenn auch die Intubation sich schon vor der Serumperiode allmählich ziemlich eingebürgert hatte, so war ihre Anwendung bis dahin doch nicht eine so ausgedehnte und allgemeine, und es gab so manches Hospital, wo sie nur spärlich geübt wurde und man mit ihr nicht auskommen zu können vermeinte. In solchen Hospitälern wurde sie entweder völlig aufgegeben oder sah man sich doch genötigt, sehr häufig Sekundärtracheotomien vorzunehmen.

Das alles hat sich nun geändert. Die Tracheotomie, welche bislang von vielen noch als das souveräne Verfahren bei diphtheritischer Larynxstenose erklärt wurde, tritt mehr und mehr zurück, die Intubation gewinnt an Boden.

Da bei der Serumbehandlung die Lokalaffektion im Larynx ebenso wie auf der Pharynxschleimhaut einen viel milderen Charakter annimmt, der Prozeß bald abgegrenzt wird, die Membranen sich frühzeitig losstoßen, und eine Neubildung derselben zumeist nicht stattfindet, so ist auch die Zeit, während welcher die Tube oder Trachealkanüle liegen bleiben muß, wesentlich abgekürzt. Durch die Möglichkeit, die Tube frühzeitig zu entfernen, schwinden auch alle gegen das O'DWYER'sche Verfahren früher geltend gemachten Bedenken.

Während die Mortalität der Rachendiphtherie nach Ort und Zeit in sehr weiten Grenzen schwankt, ist dies bei den Larynxdiphtherien und insbesondere bei den operationsreif gewordenen diphtheritischen Larynxstenosen nicht in solchem Maße der Fall. Die Mortalität der letzteren giebt daher zur Beurteilung der Serumwirkung einen sichereren Maßstab ab, als die allgemeine Diphtheriesterblichkeit, und dieser Maßstab gewinnt noch an Zuverlässigkeit, wenn hierbei die Altersklassen berücksichtigt werden, da die große Sterblichkeit in den untersten Altersstufen bei echter Diphtherie des Larynx allgemein zugegeben wird.

Wenn ich meine eigenen Erfahrungen über das Verhalten der diphtheritischen Larynxerkrankung auch noch in Zahlen zum Ausdruck bringen will, so brauche ich nur die Daten der früher mitgeteilten Uebersicht zu rekapitulieren, aus welcher zu ersehen ist, daß sich unter 500 im Laufe von 2 Jahren in die Anstalt aufgenommenen Diphtheriefällen 207 Larynxstenosen befanden. Davon heilten 53, also über ein Vierteil ohne operativen Eingriff, von den operierten 154 (zumeist nur intubierten) Fällen starben 40 = 25,9 Proz.

Wie schon gezeigt wurde, hielt sich die Mortalität der diphtheritischen Larynxstenosen in den vorhergehenden Jahren zumeist über 60 Proz. und sank nur 1890 auf 53 Proz. und 1893 auf 59,8 Proz.; sie betrug ferner bei den mitten in der Serumperiode 1894 ohne Serum (wegen temporären Mangels an solchem) behandelten 67 Fällen 61 Proz., da 41 hiervon starben.

Im Kaiser Franz Josef-Kinderspital zu Prag wurde sonach die Sterblichkeit der operierten (meist intubierten) diphtheritischen Larynxstenosen auf weniger als die Hälfte der Durchschnittssterblichkeit herabgesetzt und das nicht temporär, sondern während voller 2 Jahre.

Dieses Resultat ist um so bemerkenswerter, als diese großen Differenzen auch bei sehr jungen Kindern hervortreten. Die Mortalität der diphtheritischen Larynxstenose bei Kindern im Alter bis zu 2 Jahren ohne Serumbehandlung kann ich nach meinen Erfahrungen in der Anstalt auf durchschnittlich 70 Proz. schätzen. Unter den 500 Serumfällen meiner Tabelle finden sich 48 Kinder dieser Altersstufe, von welchen 18 = 37,5 Proz. starben, ein Prozentsatz, der weit unter jenem der durchschnittlichen Gesamtsterblichkeit an Diphtherie vor der Serumperiode steht.

Ueber durchaus ähnliche günstige Erfahrungen berichten die Leiter aller größeren Diphtheriestationen, welche die Serumbehandlung in entsprechender Dosierung durch längere Zeit angewendet haben; so von WIDERHOFER, HEUBNER, RANKE, BAGINSKY, BOKAI,

Escherich, Bose, Timmer u. a., wie bereits früher bei der Statistik der Diphtheriesterblichkeit ausgeführt wurde.

Daß der diphtherische Prozeß unter der Einwirkung des Serums auf der Larynx- und Trachealschleimhaut milder und mit geringerer Intensität abläuft, zeigen auch die Sektionen. Mit Ausnahme der moribund eingebrachten Kinder finden sich in den Leichen der an Diphtherie Verstorbenen nur noch selten jene dicken membranösen Ausgüsse der Luftwege, welche den gesamten Respirationstraktus vom Larynx bis in die Bronchien erfüllen.

Heubner äußert sich dahin, daß man bei den Sektionen fast nie mehr in den Bronchien Membranen wie früher, sondern höchstens dünne, lockere, weiche Beläge finde von mehr schleimiger als fibrinöser Beschaffenheit. Soltmann konstatiert ebenfalls die schnelle Verflüssigung der Membranen und die Umwandlung derselben in eine klebrig-schmierige, milchige Masse, giebt jedoch der Befürchtung Ausdruck, daß dies unter Umständen bei insufficienter Expektoration der geschwächten Patienten zu Aspirationspneumonien Veranlassung geben könnte. Diese Befürchtung erscheint nach den Erfahrungen der meisten anderen Beobachter nicht gerechtfertigt, und kann ich Heubner nur beistimmen, wenn er sagt, daß im Gegenteil die Expektoration der so veränderten Membranen wesentlich erleichtert wird.

Die Stenosenerscheinungen werden aber offenbar auch dadurch bald gemindert, daß die Schwellung der Larynx- und Trachealschleimhaut bei Serumbehandlung verhältnismäßig rasch schwindet; in diesem Sinne äußert sich insbesondere Baginsky, indem er bemerkt, es handle sich augenscheinlich um rasche Ablösung und Einschmelzung der diphtherisch-fibrinösen Massen im Larynx, Trachea und Bronchien mit gleichzeitiger Abschwellung der Schleimhaut, genau so wie dies im Pharynx vor sich geht.

In Deutschland, Oesterreich und Frankreich hat, wie es scheint, gerade das bisher nicht erlebte, ungemein günstige Verhalten der Larynxdiphtherien den größten Eindruck gemacht und die Ueberzeugung von der Beeinflussung dieser Erkrankung durch das Serum im Sinne eines entschieden milderen Verlaufes gefestigt. So meint Escherich, der wesentlichste Effekt der Serumbehandlung liege in der Beeinflussung des örtlichen Krankheitsprozesses, in der raschen Abstoßung der Membranen und der Behinderung einer weiteren Ausbreitung derselben. Die große Besserung der Heilresultate sei vorwiegend den so großen Erfolgen bei den auf den Larynx übergreifenden Rachendiphtherien zu verdanken, welche er als progrediente Form der Diphtherie bezeichnet.

Gegenüber dem fast einstimmig günstigen Urteile bezüglich des Wertes der Serumbehandlung bei Larynxdiphtherie ist es wiederum nur eine Statistik aus dem Blegdamspitale in Kopenhagen, aus welcher anderslautende Schlußfolgerungen gezogen werden könnten, und dies nötigt mich, hier auf die schon besprochene zweite Publikation Soerensen's nochmals zurückzukommen. Außer der schon erwähnten Versuchsreihe, welche nur Rachen- und Nasendiphtherien bezw. die Kombination beider Lokalisationen betraf, berichtet Soerensen auch über Versuchsreihen bei Croup-Kindern mit französischem und dänischem Serum, wobei 35 Serumfälle eine Mortalität von 20 Proz. und 36 Fälle ohne Serum eine solche von nur 11 Proz. ergaben.

Die Aufklärung dieses, scheinbar gegen das Serum sprechenden Resultates giebt SOERENSEN selbst, indem er sagt: „Diese Zahlen haben aber nur geringen Wert. Erstens findet sich unter den ohne Serum Behandelten eine größere Anzahl leichter, nicht operierter Croupfälle, zweitens waren bei diesen Diphtheriebacillen weit seltener vorhanden.“ Weiter wird berichtet, daß von 24 operierten Serumfällen 29 Proz., von 18 Operierten ohne Serum 22 Proz. gestorben sind. In anerkennenswert objektiver Weise bemerkt hierzu SOERENSEN: „Die geringere Mortalität der ohne Serum behandelten Fälle kann jedoch nicht zu ungunsten des Serums angeführt werden. Der günstigere Verlauf der ohne Serum behandelten Fälle wird aber ohne Schwierigkeit dadurch erklärt, daß die Hauptmenge dieser Fälle der Sommerperiode, wo die Epidemie besonders gutartig war, entstammt.“ Nimmt man noch SOERENSEN's Aeußerung zur Kenntnis, daß in beiden Versuchsreihen die Fälle zum größeren Teile nach Wahl der einen oder der anderen Behandlung zugewiesen wurden, so wird man nur zu dem einen Schlusse gelangen, den SOERENSEN selbst auch zieht, daß dieses Material „zum statistischen Beweise kaum brauchbar ist.“

Um so bemerkenswerter erscheint daher SOERENSEN's Zugeständnis, daß einige Beobachtungen denn doch für eine Heilwirkung des Serums sprechen, so der außerordentlich günstige Verlauf vieler Serumfälle und der Umstand, daß bei letzteren sekundäres Erkranken der Luftwege entschieden seltener als sonst vorkam. Unter den geheilten Fällen kamen bei der Serumbehandlung nur ganz vereinzelt leichte Laryngitiden vor, während ohne Serum die Lokalisationen in den Luftwegen sowohl häufiger als auch schwerer waren. SOERENSEN berichtet dann weiter, daß bei schon vorhandener Stenose kein besonderer Effekt der Injektionen wahrzunehmen war. Ich muß mich auf Grund meiner Erfahrungen denjenigen anschließen, welche auch bei schon entwickelten Stenoseerscheinungen, selbst wenn die sofortige Vornahme der Intubation oder Tracheotomie nötig wird, der ausgiebigen Serumanwendung eine den Verlauf und Ausgang wesentlich in günstigem Sinne beeinflussende Wirkung beimessen.

Wenn SOERENSEN und andere, die seit Jahren es nur mit leichten Epidemien zu thun haben, die Serumwirkung etwas geringer schätzen, so ist dies leicht begreiflich, denn nur dort, wo ohne Serum viele Fälle letal ausgehen, wird die Differenz sehr auffällig. Aber selbst wenn diese Wirkung, wie SOERENSEN meint, mehr nur als Präventivwirkung anzusehen wäre, so daß bei rechtzeitiger Anwendung des Serums die Ausbreitung des Prozesses auf den Larynx verhütet werden kann, so ist darin ein nicht hoch genug anzuschlagender Gewinn für die gesamte Diphtheriebehandlung gegeben.

SOLTMANN, welcher, wie schon erwähnt, die bei Seruminjektionen stattfindende rasche Verflüssigung der Membranen in den späteren Stadien des Croup descendens fürchtet wegen der vermeintlichen Begünstigung des Zustandekommens von Aspirationspneumonien, sagt bezüglich dieses Vorganges: „Und das, meine ich, können wir gewiß bei frühzeitiger Injektion und Intubation in der Mehrzahl der Fälle verhindern. Darum muß die Frühinjektion, besonders bei Croup, dringend angeraten werden.“

Wenn man absieht von den einer genauen Messung und Zählung zugänglichen Symptomen, wie Temperatur- und Pulsverhältnissen, so ist das, was dem einzelnen als Ergebnis seiner Beobachtungen über

den Verlauf der Diphtherie bei einer zu prüfenden Behandlungsmethode gilt, eine Summe persönlicher Eindrücke, die auf bewußten und unbewußten Vergleichen mit früher Gesehenem und Erlebtem beruhen. Könnte man die Prognose des einzelnen Diphtheriefalles in den ersten 2 Tagen sicher bestimmen, so wäre die Beurteilung der Serumwirkung auch an einem kleineren Material erleichtert; dies ist jedoch nicht der Fall.

Die verschiedenen Einteilungen und Klassifizierungen der Diphtherie, welche von einzelnen ersonnen und in Vorschlag gebracht wurden, sind, wie die Urheber dieser Einteilungen zugestehen, mehr oder weniger künstliche und für die Abschätzung des durch die Seruminjektionen erzielten Effektes deshalb nicht recht geeignet, weil die Einreihung des einzelnen Falles im Beginn, worauf es besonders ankommt, häufig nicht thunlich ist und, wie zugestanden werden muß, vielfache Uebergänge zwischen den aufgestellten Formen existieren.

Am einfachsten und noch am leichtesten in der Praxis durchführbar ist die von v. Widerhofer gemachte Unterscheidung in leichte, schwere und schwerste Formen.

Monti unterscheidet eine fibrinöse, phlegmonöse und septische Form, welche auch Ritter empfiehlt, Escherich eine lokalisierte, progrediente und septische Diphtherie, wobei die lokalisierte weiter abgeteilt wird in a) katarrhalische, b) membranöse Formen, und bei den lokalisierten wie den progredienten (auf den Larynx übergreifende Rachendiphtherien) Fällen noch unterschieden werden soll, ob mit geringen oder starken toxischen Erscheinungen. Baginsky stellt folgende Kategorien auf: 1) die einfache lokalisierte diphtherische Affektion; 2) die diphtherische Infektion und Intoxikation (Allgemeinerkrankung); 3) die septische, auf Mischinfektion und Mischintoxikation beruhende Diphtherie inkl. der gangränösen Form. Daneben wird noch an das Bestehen einer katarrhalischen Form der Diphtherie erinnert und darauf hingewiesen, daß die Diphtherie auch unter dem Bilde der follikulären Angina auftreten kann. Ein brauchbares Kriterium für die Beurteilung der Serumwirkung können derartige Einteilungen meiner Meinung nach nicht oder doch nur in beschränktem Maße abgeben, da sich ja im Beginn doch nicht sicher sagen läßt, wie sich der oder jener Diphtheriefall weiterhin gestalten wird.

Heubner hat an seinem Materiale gezeigt, wie die Prognose nach dem Gesamteindruck, den die Fälle bei der Aufnahme machen, mit der Dauer der Krankheit stetig schlechter wird. Für die Beurteilung der Schwere des Falles ist es daher, wie Heubner mit Recht bemerkt, nötig zu wissen, wie viel Zeit seit dem Beginn der Erkrankung verflossen ist. Ebenso ist Heubner's Schlußfolgerung ohne Zweifel richtig, daß die gut erscheinenden Fälle der ersten 2 (oder 3) Tage von vornherein keine Garantie bieten, daß sie auch weiterhin einen günstigen Charakter zeigen werden.

Von sämtlichen Serumfällen Heubner's, die bei der Aufnahme mit der Prognose gut bezeichnet waren, endete keiner tödlich, aber auch von denen mit zweifelhaften Aussichten starben nur 2, von denen mit der Prognose schlecht starb die Hälfte; aber auch hier war die Zeit der Aufnahme von Einfluß. Der von Heubner vorgeschlagene, hier erörterte Modus der Wertbemessung des Serums scheint indessen nur von einzelnen nachgeahmt worden zu sein.

c) Das Allgemeinbefinden der Diphtheriekranken unter dem Einfluss der Seruminjektionen, das Verhalten der Temperatur und des Pulses.

Wenn die bisher besprochenen Beobachtungen darauf hinweisen, daß bei der Serumbehandlung die gesamte Erkrankung sich milder gestaltet und rascher vom Organismus überwunden wird, so muß von vornherein erwartet werden, daß sich dieser gemilderte Charakter der Diphtherie auch in dem Befinden der Patienten ausprägt.

Die Beurteilung ist jedoch in dieser Beziehung besonders schwierig und zum Teil dem subjektiven Ermessen anheimgegeben. Die einzelnen Beobachter sprechen sich daher über diesen Punkt mehr oder minder reserviert aus. So fand HEUBNER oft Besserung des Allgemeinbefindens, bemerkt jedoch, daß solche Eindrücke nicht meßbar seien. Nach BAGINSKY ist die günstige Beeinflussung des Gesamtbefindens der Kranken nicht sofort, sondern am folgenden oder erst am nächstfolgenden Tage zu sehen; dies findet sich auch bei den schweren Allgemeininfektionen und manchmal auch bei Formen von echt septischem Charakter.

Gleich in der ersten Zeit der Serumperiode, wo von verschiedenen Seiten ähnliches berichtet wurde, so von KOSSEL, KÖRTE, VOSSWINKEL u. a., fiel es auch mir auf, daß in einer nicht geringen Zahl von Fällen, die bei der Aufnahme keineswegs als leichte erschienen, die betreffenden Kinder 24—48 Stunden nach der Injektion munter im Bette saßen, spielten und guten Appetit zeigten, so daß ich den Eindruck gewann, ihr Gesamtbefinden habe in verhältnismäßig kurzer Zeit eine wesentliche Besserung erfahren. Dieser Eindruck hat sich mit zunehmender Erfahrung mehr und mehr befestigt, die Diphtheriestation gewährt mit ihren kleinen Insassen jetzt andauernd einen ganz anderen Anblick, es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß bei der Serumbehandlung die Kinder sich zumeist auch subjektiv viel besser befinden. In gleichem Sinne spricht sich auch ESCHERICH aus.

Begreiflicherweise wurde frühzeitig die Frage ventiliert, ob auch eine Veränderung im Verhalten der Temperatur und des Pulses sich hierbei feststellen läßt. Auch hier stößt man auf allerlei Schwierigkeiten. Einer der ersten Berichterstatter, KOSSEL, bemerkt, daß diesbezüglich nur zahlreiche Beobachtungen maßgebend sein können. Er beobachtete in frischen Fällen kritisches Absinken der Temperatur und Pulsfrequenz und legt auf letzteres das Hauptgewicht. Dieses Verhalten von Temperatur und Puls fand indes KOSSEL nicht konstant, der kritische Abfall soll nach ihm namentlich da nicht eintreten, wo eine Mischinfektion vorliegt.

HEUBNER, welcher diese weiterhin viel umstrittene Frage sowohl auf der Naturforscherversammlung in Lübeck als in seiner klinischen Studie behandelt hat, bezeichnet sie als eine solche, die mehr theoretisches als praktisches Interesse bietet, da das Fieber an sich bei der Diphtherie kaum je Gefahr bringt. Er beantwortet sie dahin, daß in der Mehrzahl der Fälle eine Beeinflussung der Temperatur sich nachweisen läßt. Er gelangt zu dieser Anschauung durch Vergleichung einer Durchschnitts-Temperaturkurve, welche aus vielen Fällen von Diphtherie bei indifferenter Behandlung gewonnen wurde, mit einer zweiten solchen Kurve gewonnen aus 70 Serumfällen. Aus der ersten Temperaturkurve geht hervor, daß das Fieber der Diphtherie bei indifferenter Behandlung nach schnell erklommener Akme

in verhältnismäßig steilem Gange nach abwärts strebt bis zum 3. Tage, aber am 4.—7. Tage erfolgt eine neue Anschwellung der Kurve und dann ein ganz langsames, gleichsam widerstrebendes Ausklingen des Fiebers, bevor die Norm erreicht wird. HEUBNER findet also bei der Diphtherie, entgegen der Anschauung vieler, welche das Fieber der Diphtherie als ganz atypisch bezeichnen, einen gewissen Fiebertypus (etwas ähnlich jenem bei Scharlach), bemerkt jedoch, daß dies nur von den reinen, unkomplizierten, mittelschweren Fällen gelte.

In das Ausklingen des Fiebers solcher Fälle fällt gewöhnlich jener Zeitpunkt, wo Albuminurie auftritt, das Weiterschreiten auf Larynx und Bronchien oder auch das „Septischwerden“ der Fälle sich vollzieht. An der zweiten von HEUBNER dargestellten Kurve, welche die 70 Serumfälle zur Grundlage hat, sieht man die Temperatur an sich einen niederen Grad erreichen und es fehlt vollständig die sekundäre Anschwellung des Fiebers, die definitive Entfieberung ist (häufig in kritischer Weise) am 3. Tage vollendet. Diese Erscheinung führt HEUBNER auf die Serumbehandlung zurück.

VIERORDT in Heidelberg hält das den diphtherischen Prozeß begleitende Fieber für ganz atypisch, weist darauf hin, daß er es z. B. in Heidelberg durchschnittlich höher gefunden habe als in Leipzig und hält es nicht für zulässig, aus solchen Durchschnittskurven auf eine Aenderung des Verlaufstypus zu schließen.

Auch GLÄSER in Hamburg bestreitet, daß der Diphtherie ein irgendwie typisches Fieber zukomme und bemängelt HEUBNER's Beweisführung. Aus GLÄSER's Ausführungen ist jedoch nur zu entnehmen, daß die Schwere bezw. die Mortalität der Diphtherie von der Höhe der Temperatur unabhängig ist.

Gegenüber VIERORDT bemerkt HEUBNER, daß es nicht auf die absolute Höhe des Fiebers, auf eine Herabsetzung der durchschnittlichen Temperatur ankomme, sondern vielmehr auf den Wegfall der sekundären Anschwellung und die Umwandlung des langsamen Ausklingens des Fiebers in raschen kritischen Abfall das Hauptgewicht zu legen sei.

BAGINSKY findet die Beurteilung dieser Frage schwierig mit Rücksicht auf die Regellosigkeit des Fiebers bei der Diphtherie; doch begegne man einer so häufigen Wiederkehr raschen und selbst kritischen Temperaturabfalles von einigen Graden, daß man einen Kausalnexus mit der Injektion nicht abweisen könne. Er sah oft kritischen, häufiger einen mehr lytischen Abfall der Temperatur und damit schien die Besserung des Allgemeinbefindens Hand in Hand zu gehen.

SOLTMANN sah in 51,4 Proz. der Fälle, welche vor der Injektion überhaupt fieberten, Temperaturabfall binnen 1—3 Tagen eintreten. Auch hier läßt sich, sagt SOLTMANN, eine gewisse Regelmäßigkeit und typische Wiederkehr der Erscheinungen nach den Injektionstagen nicht verkennen. Je frühzeitiger die Injektion, desto sicherer und schneller der Temperaturabfall. Dies trat am 1. Krankheitstage in 100 Proz., am 2. in 94 Proz., am 3. in 57 Proz., am 4. in 52 Proz. der Fälle ein.

ESCHERICH findet das Fieber bei Diphtherie, wenn es vorhanden ist, doch recht typisch; es gehe im ganzen parallel mit der örtlichen Ausbreitung des Prozesses, so besonders bei progredienten Formen.

Die Beeinflussung der Temperatur sei daher in unkomplizierten Diphtheriefällen recht deutlich ausgesprochen. Bei Rachendiphtherien falle die Temperatur oft kritisch zur Norm, bei Croup mehr staffelförmig.

Aus den angeführten Ansichten verschiedener Autoren geht hervor, daß zunächst keine volle Uebereinstimmung darüber besteht, ob man der Diphtherie ein typisches Verhalten der Temperatur zuerkennen soll.

Man kann zugeben, daß es eine Gruppe von diphtherischen Erkrankungen giebt, bei welchen ein bestimmter Gang der Temperatur in ziemlich regelmäßiger Wiederkehr beobachtet wird, wie dies auch aus den Studien von HEUBNER hervorzugehen scheint. Er rechnet zu dieser Gruppe die mittelschweren, unkomplizierten Fälle und hat zur Herstellung seiner Durchschnittskurve eine größere Zahl möglichst gleichartiger Fälle dieser Kategorie ausgewählt. Bei dem nach Zeit und Ort so wechselnden Charakter der Diphtherie ist es dem einzelnen Beobachter auch bei relativ recht großem Material nicht leicht, eine derartige Kollektion von selbst beobachteten Fällen zu sammeln und sich ein selbständiges Urteil zu bilden.

Von der Verschiedenheit des Materials wird es auch abhängen, wie häufig der Einzelne in der Lage ist, eine Beeinflussung der Temperatur zu beobachten. Es giebt aber viele Fälle, wo das Fieber entweder ganz regellos erscheint, und hierher dürften insbesondere die auf Mischinfektionen beruhenden gehören, oder wo es vollständig fehlt, was gerade bei sehr schweren Fällen vorkommt.

Am häufigsten und auffälligsten bekommt man noch den Eindruck einer sichtlichen Beeinflussung der Temperatur bei unkomplizierten Rachendiphtherien in den ersten 3 Krankheitstagen, wo der rasche Temperaturabfall ebenso imponiert, wie der Stillstand und baldige Rückgang des lokalen Prozesses. In prognostischer Beziehung ist der letztere Vorgang viel bedeutungsvoller als das Verhalten der Temperatur. Es handelt sich bei der Frage nach der Beeinflussung der Temperatur durch das Serum mehr um die Gewinnung eines weiteren Kriteriums, nach welchem die Wirksamkeit desselben überhaupt beurteilt werden kann und ich kann nicht umhin, mit Rücksicht auf meine eigenen Erfahrungen und die Beobachtungen vieler anderer mich ebenfalls dahin auszusprechen, daß in einer recht großen Zahl von Fällen, welche Zahl nach dem Charakter der Epidemie allerdings wechselt, die Beeinflussung der Temperatur durch die Seruminjektionen im Sinne eines rascheren Abfalls deutlich hervortritt.

Ueber das Verhalten des Pulses ist nicht viel zu sagen, und wenn auch einzelne Autoren meinen, daß auch der Puls günstig beeinflußt werde, so haben doch die meisten irgend etwas Charakteristisches nicht herausfinden können. In leichteren und mittelschweren, unkomplizierten Fällen von Rachen- bezw. Rachen-Nasendiphtherie nimmt wohl mit der Besserung des Allgemeinbefindens und dem Sinken der Temperatur zumeist auch die Pulsfrequenz ab und bessert sich auch die Pulsqualität; waren jedoch stärkere Erscheinungen der diphtherischen Intoxikation vorhanden oder der Respirationstraktus beteiligt, so gestaltet sich das Verhalten des Pulses ganz verschiedenartig, und kann vermehrte Pulsfrequenz, schwacher, leicht unterdrückbarer Puls noch mitten in der Rekonvalescenz bestehen, ganz abgesehen von den Pulsveränderungen, die nach einer

längeren Zeit guten Befindens oft noch unvermutet infolge der erst später sich äußernden Herzlähmung auftreten.

d) Die postdiphtheritischen Lähmungen bei der Serumbehandlung.

Diese haben eine sehr verschiedene Auffassung erfahren und zu lebhaften Kontroversen geführt. Aus dem Umstande, daß bei den Injizierten überhaupt postdiphtheritische Lähmungen nicht ausblieben, wollte man zunächst den Schluß ziehen, das Serum sei überhaupt unwirksam, denn wenn es antitoxisch wirke, dann müsse es ja die Giftwirkung auf den Organismus aufheben; da aber Erscheinungen der Herzlähmung bei den Serumfällen beobachtet wurden — argumentierte man weiter, — so könne von einer antitoxischen Wirkung keine Rede sein.

Ja man ging noch weiter und stellte unter Hinweis auf die mehrfachen Berichte, wonach postdiphtheritische Lähmungen in der Serumperiode relativ häufiger beobachtet wurden als vordem, die Behauptung auf, daß das Serum die Herzlähmungen veranlasse. In dieser Auffassung wurden einzelne Theoretiker noch bestärkt durch den Umstand, daß nach den Seruminjektionen in einer Anzahl von Fällen gewisse, noch zu besprechende Nebenwirkungen (Exantheme, Gelenksaffektionen etc.) auftraten, die als giftige Wirkungen des antitoxischen Serums gedeutet wurden, wie denn auch die Theorie, daß die eine Komponente der Antikörper von den Bakteriengiften selbst geliefert wird, eine Handhabe dazu zu bieten schien, die Schuld an den Herzlähmungen dem Serum beizumessen.

Was nun das Auftreten der Herzlähmungen bei Serumbehandlung — oder richtiger — trotz Serumbehandlung anbelangt, so konnte man schon nach dem Ausfall der zahlreichen Tierexperimente gar nicht erwarten, daß die Giftwirkung der Löffler'schen Bacillen unter allen Umständen in jedem Stadium der diphtheritischen Infektion und Intoxikation durch das antitoxische Serum aufgehoben würde.

Aus den früher erörterten Anschauungen über die Natur und mutmaßliche Wirkungsweise der Antitoxine ging hervor, daß der Effekt derselben von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Die Tierexperimente lehren, daß die günstige Wirkung um so deutlicher eintritt, je früher nach erfolgter Infektion mit den Injektionen begonnen wird; bei Anwendung größerer Giftdosen oder bei zu spätem Einsetzen der Injektionen kommt es zu Diphtheriemarasmus und zu Lähmungen, die jedoch oft abheilen, bei noch größerer Giftmenge oder, wenn das Gift zu lange eingewirkt hat, bevor Serum injiziert wurde, erfolgt der Tod.

Es scheint, daß die Serumwirkung an die Integrität und Funktionsfähigkeit gewisser Zellen bezw. Zellterritorien geknüpft ist und müssen wir uns vorstellen, daß, wenn diese Zellen durch das Gift bereits zerstört oder funktionsunfähig geworden sind, das antitoxische Serum in seiner Wirkung beeinträchtigt wird oder letztere selbst vollständig ausbleibt.

In diesem Sinne haben auch die meisten Kliniker das Eintreten postdiphtheritischer Lähmungen trotz Serumbehandlung gedeutet und ausgedehntere Erfahrungen haben auch zu dem Schlusse geführt, daß absolut kein Grund vorliegt, derartige Lähmungen etwa gar dem Serum zur Last zu legen.

Berücksichtigt man — sagt HEUBNER in seiner klinischen Studie — daß sowohl die Giftmenge als auch die natürliche Schutzkraft des Organismus sehr wechselnde Größen sind, so ist es verständlich, daß das Serum manchmal versagen muß. HEUBNER erörtert sodann, daß nach den Ergebnissen der Experimente beim Tier das Auftreten von Lähmungen unter allen Umständen ein Beweis für den milden Charakter der Krankheit, den niedrigeren Grad der Vergiftung sei. Auch beim Menschen zeige es sich, daß die Fälle, wo Lähmungen auftreten, in der weitaus größten Mehrzahl heilen. „Selbst wenn sich also bei Serumbehandlung postdiphtheritische Lähmungen häufiger einstellen würden, so würde das eher ein Beweis für als gegen den Nutzen dieser Behandlung sein. Das Antitoxin vermöge wohl leichter die Vergiftung der Schleimhautgefäße und damit die Wiederkehr der Membranbildung zu verhüten als den diphtheritischen Herztod, wie denn auch das Tierexperiment lehre, daß Tiere an Marasmus infolge chronischer Vergiftung zu Grunde gehen, trotzdem daß an Ort und Stelle der Infektion eine lokale Erkrankung nicht entsteht.

Auch ESCHERICH findet die Wirkung des Serums auf die toxischen Erscheinungen der Diphtherie weniger ausgesprochen und nachweisbar als auf die Membranbildung. Die anfangs überraschende Thatsache, daß die Zahl der Herzveränderungen und der nervösen Nachkrankheiten in der Serumperiode nicht nur relativ, sondern auch absolut größer sei als früher, lasse sich wohl nur so erklären, daß mehr schwer Erkrankte am Leben bleiben und die postdiphtheritische Lähmung erleben.

So spreche gerade das häufige Vorkommen der postdiphtheritischen Lähmungen bei gespritzten Fällen dafür, daß das Serum auch in schweren Erkrankungsfällen seine günstige Wirkung äußert, und daß die günstigen Mortalitätsverhältnisse der Injektionsperiode nicht lediglich einem milderen Charakter der Epidemie zugeschrieben werden dürfen.

Nach BAGINSKY treten die klinischen Symptome der Herzvergiftung bei der Serumbehandlung recht häufig auf, doch sind gerade die tragischen Ausgänge weit seltener als früher, und nur mehr die leichten funktionellen Störungen sind in den Vordergrund getreten, ja letztere vielleicht eher noch etwas häufiger als früher, wohl deshalb, weil eben die Kinder leben bleiben, statt zu erliegen. Man hat auch den Eindruck, daß diese Störungen rascher schwinden.

Wie vor der Serumperiode, so sah BAGINSKY auch jetzt desto weniger degenerative Veränderungen am Herzfleisch, je früher die Kinder erlagen, so bei rasch tödlich endendem Croup descendens etc. Die schweren Herzveränderungen wiesen die Sektionen nur auf bei den lange sich hinschleppenden Fällen und sie boten genau denselben Charakter, wie man dies von jeher am Diphtherieherzen zu sehen gewohnt war.

Meine eigenen Beobachtungen stimmen damit vollkommen überein. Die Erscheinungen der schweren, meist tödlichen Herzvergiftung boten nur solche Fälle, die in vorgerückteren Stadien der Erkrankung, zumeist mit deutlichen Zeichen schwerer Allgemeinintoxikation in Behandlung gekommen waren. Bei Fällen, wo nicht nur die Anamnese, sondern auch der klinische Befund die Annahme gestattete, daß die Erkrankung nicht über den 2. Tag hinausdatiere, habe ich es nicht erlebt, daß trotz entsprechender Serumdosen sich später doch

eine tödliche Herzparalyse entwickelt hätte. Doch mag es immerhin seltene Fälle von so foudroyantem Charakter geben, daß die Erscheinungen schwerster Intoxikation sehr rapid zur Entwickelung gelangen, ja daß diese zu der geringen Ausdehnung der Lokalaffektion im Mißverhältnis stehen; in solchen Fällen, deren Malignität wohl durch die Giftmenge und die individuelle Empfänglichkeit bezw. die Unzulänglichkeit der normalen Schutzvorrichtungen bestimmt wird, kann das Serum auch bei frühzeitiger Anwendung versagen.

Während auch bei meinen Kranken die letalen Ausgänge infolge von Herzparalyse eher seltener wurden, konnte ich häufiger als sonst beobachten, daß bei Diphtheriekranken, besonders solchen vom 3. bis 4. Tage an, nach rascher Abheilung der Lokalerkrankung allerlei Veränderungen der Herzaktion und des Pulses auftraten, die anfangs wohl die Besorgnis erweckten, daß sich eine gefährliche Herzparalyse vorbereite, deren verhältnismäßig harmlose Bedeutung jedoch mit der sich mehrenden Erfahrung hervortrat. Man beobachtet bei den schon in der Rekonvalescenz befindlichen Kindern entweder das Auftreten von sehr frequenter Herzaktion, selbst mit Galopprhythmus, der Puls ist meist klein und leicht unterdrückbar, in anderen Fällen kam es zu Pulsverlangsamung oder zu einer mehr oder weniger deutlichen Pulsarhythmie. Bei Bettruhe, guter Ernährung und Anwendung von leichten Excitantien sah ich jedoch diese Erscheinungen zumeist binnen einigen Tagen, manchmal nach längerem Bestande, schwinden, der oft gefürchtete, tödliche Kollaps trat nicht ein, und es erfolgte vollständige Genesung. Immer mehr drängte sich mir die Ueberzeugung auf, daß viele solcher Kinder vor der Serumperiode zu Grunde gegangen wären, sie hätten dieses Stadium entweder nicht erlebt oder wären dem Herztode verfallen.

Bezüglich der Sektionsbefunde kann ich mich der Darstellung von Baginsky vollkommen anschließen: bei den an und für sich nicht häufigen Sektionen von Fällen mit den Erscheinungen der diphtheritischen Herzparalyse wurde absolut nichts Neuartiges vorgefunden, es verhielt sich damit genau so wie vor der Serumperiode.

Bezüglich der postdiphtheritischen Lähmungen überhaupt und der Herzlähmung insbesondere ist daher folgendes zu sagen: *Das Vorkommen der Lähmungen bei mit Serum behandelten Diphtheriekranken spricht nicht gegen die Serumwirkung, ja in gewissem Sinne (Häufigkeit des Erlebens von Lähmungen) sogar direkt für eine solche Wirkung. Es ist jedoch auf Grund aller klinischen Erfahrungen kein Anhaltspunkt gegeben, diese Wirkung als eine das Herz schädigende, als eine Art Giftwirkung auf das Herz aufzufassen.*

Zu einer ähnlichen Anschauung sind wohl nach und nach alle gelangt, die Gelegenheit hatten, die Serumbehandlung in ausgedehnterem Maße zu üben; auch Soltmann, der noch auf der Naturforscherversammlung in Lübeck bezüglich der Lähmungen Bedenken äußerte, scheint sich seither damit abgefunden zu haben, da er in einer späteren Publikation die großen Vorteile der Serumbehandlung anerkennt, ohne der Lähmungen weiterhin zu gedenken. Mit der Frage der postdiphtheritischen Lähmungen zum Teil verquickt, zumeist jedoch von dieser gesondert, ist eine andere pathologische Erscheinung Gegenstand vielfacher Studien und Diskussionen geworden,

die Albuminurie bei Diphtherie bezw. die diphtheritische Nierenerkrankung.

e) Albuminurie und Nephritis.

Ebenso wie das Vorkommen von Lähmungen bei mit Serum Behandelten wurde auch das Vorkommen von Albuminurie bei denselben dahin gedeutet, daß dies gegen die heilende Wirksamkeit des Serums spräche, denn, sagte man, die Albuminurie entsteht durch den schädigenden Einfluß des Diphtherietoxins auf die Niere, und falls das Antitoxin imstande wäre, diese Giftwirkung zu paralysieren, so dürfte Albuminurie bei Serumfällen nicht vorkommen. Bezüglich dieser Argumentation kann auf das verwiesen werden, was bei Besprechung der Lähmungen gesagt wurde. Es spricht nicht gegen die Wirksamkeit des Serums überhaupt, wenn dieselbe über gewisse Grenzen nicht hinausgeht.

Von großer Bedeutung erscheint das vielfach erhobene Bedenken, daß die Seruminjektionen die Niere nicht nur nicht gegen das Diphtheriegift schützen, sondern, wie behauptet wurde, direkt schädigend auf dieselbe einwirken, Albuminurie und Nierenentzündung erzeugen können.

Diese letztere Behauptung war immerhin geeignet, Besorgnis zu erregen und dies um so mehr, als es sich ja bei der Diphtherie um eine Erkrankung handelt, bei welcher die Niere an und für sich sehr häufig schwer geschädigt ist. Aber der letztere Umstand war auch geeignet, die rasche Gewinnung eines sicheren Urteils hierüber zu erschweren. Die Häufigkeit der Albuminurie bei Diphtherie ist ja nach dem Charakter der Epidemie eine sehr schwankende, und geht aus den Berichten mancher Autoren hervor, daß vor der Serumperiode nicht selten 40—50 Proz. der Diphtheriekranken Albuminurie hatten. So konstatierte Baginsky unter 993 nicht mit Serum behandelten Fällen bei 42 Proz. Eiweiß im Harn.

Was lehren nun die klinischen Beobachtungen bei Serumbehandlung?

Wenn ich zunächst meine eigenen Fälle daraufhin ansehe, so findet sich einigermaßen erhebliche Albuminurie unter den 500 im Laufe von 2 Jahren Injizierten bei ca. 20 Proz. Doch schwankt dieser Prozentsatz sehr in verschiedenen Zeitabschnitten, und bewegen sich diese Differenzen in den einzelnen Trimestern zwischen 7,5 Proz. und 30 Proz.

Schon derartige beträchtliche Schwankungen im Vorkommen der Albuminurie weisen darauf hin, daß ihr Auftreten nicht durch die Seruminjektionen, die ja seit November 1894 ununterbrochen bei allen Diphtheriekranken angewendet wurden, veranlaßt sein dürfte, sondern ebenso wie vor der Serumperiode von der Beschaffenheit der eingebrachten Fälle abhänge. Würde das Serum eine schädigende Wirkung auf die Niere in dem von Hansemann u. a. behaupteten Sinne üben, wieso käme es, daß von 500 Injizierten etwa nur der 5. Teil erheblichere Albuminurie aufwies, während bei allen übrigen Eiweiß entweder gar nicht oder nur in Spuren auftrat.

Je ausgedehnter unsere Erfahrungen mit dem Serum sich gestalteten, desto augenscheinlicher trat ferner die Thatsache hervor, daß in vielen Fällen die schon bei der Aufnahme vorhandene Albu-

minurie bei Serumbehandlung nach kürzerem oder längerem Bestande schwindet, und die weitere Thatsache, daß bei frühzeitig in Behandlung Gekommenen, wo also an den beiden ersten Krankheitstagen die Injektionen vorgenommen wurden, fast niemals eine irgendwie nennenswerte Albuminurie später zur Beobachtung kam. Die schweren Albuminurien entfallen fast durchwegs nur auf Fälle, welche erst später als am 2. Krankheitstage zur Aufnahme gelangt sind. Diese Wahrnehmungen sprechen ganz entschieden dafür, daß die Schädigung der Niere durch das Diphtherietoxin und damit auch die Albuminurie bei frühzeitiger Serumanwendung geringer ist und häufig vollkommen verhütet werden kann. Wenn Albuminurie gleichwohl in einer Anzahl von Fällen trotz Serumbehandlung vorkommt, so liegt dies an dem schon bei den Lähmungen erörterten Umstand, daß die Giftwirkung wie auf das Herz, so auch auf die Niere nicht unter allen Umständen und in jedem Stadium der Erkrankung durch das Antitoxin paralysiert werden kann. Es sind die vorgeschrittenen Diphtheriefälle mit bereits vorhandener Allgemeinintoxikation, bei welchen trotz Serumanwendung schwere Albuminurie sich zeigt.

So wie die klinische Beobachtung mir keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme bot, daß die Seruminjektionen Albuminurien und Nephritiden erzeugen oder bereits vorhandene Nierenaffektionen steigern, haben auch meine Sektionsbefunde durchaus nichts ergeben, was in diesem Sinne gesprochen hätte. Bei den an Croup descendens in kürzerer Zeit Verstorbenen fanden sich keine auffälligen Veränderungen der Niere, von den nach längerer Krankheitsdauer, zumeist unter Erscheinungen der Herzparalyse Verstorbenen zeigten nur einzelne schwere Nephritis.

Die Berichte der Diphtheriestationen und Hospitäler lauten bezüglich der klinischen Beobachtungen zumeist in dem gleichen Sinne, daß nichts für eine Schädigung der Niere durch die Seruminjektionen spricht.

Escherich äußert sich dahin, daß von einer die Nieren geradezu schädigenden Wirkung des Serums nicht gesprochen werden könne; bei gesunden Nieren sei nach der Injektion Eiweiß nicht nachweisbar, doch wäre es möglich, daß durch ein schon lädiertes Organ eine geringe Menge des eingespritzten Serumalbumins ausgeschieden würde.

Soltmann hält einen Einfluß des Serums in dem Sinne für möglich, daß die frühzeitige, nach der Injektion auftretende Albuminurie auf das Serum einer anderen Tierspecies zurückzuführen sei, während die später auftretende Albuminurie unabhängig davon der Diphtherie angehöre.

Heubner hat aus seinen Beobachtungen den Eindruck gewonnen, daß das Serum eher günstig als ungünstig auf die Albuminurie einwirkt. Von 154 Fällen blieben 89 = 54 Proz. vollkommen eiweißfrei und zwar um so mehr, je früher die Injektionen einsetzten. Auch wo schon vor der Injektion Albuminurie vorlag, kam es zu keiner bedrohlichen Nephritis. Wenn erst nach der Injektion Albuminurie sich einstellte, was in 14 Proz. der Gesamtheit vorkam, so handelte es sich zumeist um Fälle vom 3. Krankheitstage, und da pflegt, wie Heubner hervorhebt, ja auch sonst Albuminurie zur Diphtherie häufig hinzuzutreten, etwa zwischen dem 5.—8. Krankheitstage. In diesen Fällen habe also die Injektion das nicht verhindert, aber man sei nicht berechtigt zu sagen, sie habe das hervorgerufen. Auch Heub-

NER's Sektionen zeigten bezüglich der Nierenbefunde nichts, was nicht auch sonst vorgekommen wäre.

BAGINSKY, der sich bezüglich der anatomischen Befunde ganz gleichlautend äußert, sagt: Die Vorstellung, daß durch das Serum Nierenaffektionen bei den diphtheriekranken Kindern erzeugt werden, ist ein für allemal als irrig zu verlassen. Er fand unter 525 Serumfällen bei 40,95 Proz. Eiweiß im Harn, wogegen von 993 ohne Serum behandelten Fällen, wie schon erwähnt, 42 Proz. Albuminurie darboten. Doch als wichtiger denn solche Zahlen, die vom Zufall abhängen, erscheint ihm die klinische Beobachtung. Bei der Serumbehandlung ist der Albumengehalt des Harns bei den leichten Fällen gering, und auch bei den schweren Fällen sind große Mengen Albumen relativ selten. Die morphologischen Bestandteile des Harns zeigen jedoch gegen früher die wesentliche Aenderung, daß man (mit Ausnahme der schwersten und septischen Fälle) jetzt statt der stark lichtbrechenden, zertrümmerten, undurchsichtigen Zellreste mehr durchsichtige, klare, nur wenig getrübte Epithelzellen, wohl auch hyaline Cylinder und vereinzelte Blutkörperchen findet. Es handelt sich also nicht mehr um jene schweren degenerativen Vorgänge wie früher. Unter Hinweis auf frühere Beobachtungen von Nierenblutung im Verlauf der Diphtherie, darunter eine eigene Beobachtung aus der Zeit vor der Serumperiode, weist BAGINSKY die einzelnen solchen bei Serumbehandlung vorgekommenen Fällen gegebene Deutung zurück, indem er ausführt, daß es vollkommen unbegründet sei, hierin eine schädliche Wirkung des Serums erblicken zu wollen. Zum Teil seien das wahrscheinlich petechiale, maligne Fälle von Scharlach, wie beispielsweise der oft citierte Fall von ALFÖLDI.

Mit dieser Angelegenheit hat sich auch eine Reihe von Forschern auf experimentellem Wege bezw. unter Heranziehung von Tierversuchen beschäftigt.

KAHLDEN machte einem 1350 g schweren Kaninchen Injektionen von BEHRING'schem Serum, und wurden binnen 4 Tagen im ganzen 16 ccm hiervon injiziert. Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergab völliges Intaktsein derselben. SIEGERT beobachtete Albuminurie nach solchen Injektionen bei gesunden Hunden und Kaninchen; TREUPEL, welcher Kaninchen und Hunden BEHRING's Serum in Dosen von 200, 600, 1000, 1500 I.E. subkutan injizierte, fand, daß die Tiere wohl blieben, doch kam es zu vorübergehenden Albuminurien. Eine pathologische Schädigung der Niere hält jedoch TREUPEL nicht für wahrscheinlich, da mikroskopische Formbestandteile (Cylinder, Epithelien, Blutkörperchen) im Harn nicht konstatiert wurden.

Die manchmal im Harn von Serumfällen auftretenden Albumosen bezw. Peptone sind ganz harmloser Natur; HECKEL, der Pepton im Harn von Menschen fand, welche behufs Immunisierung injiziert wurden, hält diese Peptonurie (i. e. Albumosurie) nicht für eine pathologische, sondern für eine physiologisch begründete Ausscheidung der im Serum enthaltenen Eiweißkörper.

KARLINSKI injizierte sich selbst wiederholt 10 ccm Serum von BEHRING No. I und II. Die von ihm vor und nach den Injektionen gemachten Bestimmungen bezüglich der Menge und des specifischen Gewichts des Harns sowie des Harnstoffs, der Harnsäure und des Kreatinins bewegten sich nach wie vor vollständig innerhalb der normalen Grenzen, doch mit einer leichten Steigerung vom 3. Tage ab,

die am 5. und 6. Tag wieder zurückging. Eiweiß wurde nicht vorgefunden.

Gaston Poix sah bei 16 Kaninchen, denen er ziemlich beträchtliche Quantitäten sowohl von antitoxischem als von normalem Pferdeblutserum injizierte, niemals Albuminurie auftreten. Nach seiner, zum Teil die Anschauungen hervorragender französischer Kliniker wiedergebenden Darstellung lassen die Beobachtungen in Frankreich und England eine Albuminurie infolge der Seruminjektionen nicht annehmen.

Aus den Tierexperimenten läßt sich so viel entnehmen, daß unter dem Einfluß der Injektionen Albuminurie, wie es scheint, nur ausnahmsweise eintritt, und da dürfte diese Wirkung so aufzufassen sein, daß die subkutane Einverleibung großer Mengen eines fremden Serums überhaupt, sei es nun normales oder antitoxisches Serum, unter Umständen diesen Effekt hervorzubringen vermag. Eine Schädigung der Niere hierdurch wurde auch bei den Tierexperimenten nicht nachgewiesen.

Auch bei den so zahlreich ausgeführten prophylaktischen Injektionen, welche zum Zwecke der Immunisierung von gesunden, der Ansteckungsgefahr ausgesetzten Kindern allerorten vorgenommen worden sind, hat man Nierenaffektionen bezw. Albuminurie nicht beobachtet. Wenn dies ganz ausnahmsweise doch vorzukommen scheint, so ist wohl anzunehmen, daß solche Ausnahmen in besonderen, vielleicht pathologischen Verhältnissen des betreffenden Organismus zu suchen sind. Dahin dürfte eine Beobachtung von Johannessen gehören, welcher berichtet, er habe gelegentlich der prophylaktischen Injektionen bei 41 Individuen der Klinik bei einem 9-jährigen Mädchen neben Erythem und Gelenkschmerzen auch Albuminurie beobachtet; ferner ein von Hartung angeführter Fall, wo eine schon früher bestandene, im Abklingen begriffene hämorrhagische Nephritis unbekannter Entstehungsursache nach der Injektion zugleich mit dem Auftreten eines Serumexanthems sich steigerte. In diesem Falle schwand jedoch schon am 2. Tage das Blut im Harn. Hartung äußert sich mit Rücksicht auf diese Beobachtung und einzelne in der Litteratur angeführte Fälle dahin, daß die Frage, ob Nierenerscheinungen im Zusammenhang mit den Serumexanthemen auftreten können, noch nicht sicher gelöst sei. Monti hat nach 2maliger Injektion einfachen Pferdeblutserums in Mengen von je 10 cm bei gesunden Kindern Albuminurie und bei 3maliger Injektion Purpura und Gelenksschwellungen, Accomodations- und Gaumenparese (?), einmal sogar Trismus auftreten sehen. Es scheinen sonach im Blutserum mancher Tiere giftig wirkende Stoffe, wohl Eiweißkörper, enthalten zu sein, welche mit dem Antitoxin nichts zu schaffen haben. Wir kommen darauf noch bei den Nebenwirkungen zu sprechen.

So viel kann man aus dem gesamten bisher vorliegenden Material, welches sich doch auf Tausende von Fällen erstreckt, entnehmen, daß im allgemeinen eine Schädigung der Niere bei Anwendung des antitoxischen Serums nicht zu befürchten ist, und daß selbst in den seltenen Fällen, wo der Verdacht einer Nierenreizung durch das Serum nicht ganz abzuweisen war (in vereinzelten Fällen mit Serumexanthemen), diese Nierenreizung nur eine vorübergehende gewesen ist.

Daß die Seruminjektionen gewisse unangenehme Nebenwirkungen

zur Folge haben können, läßt sich nicht leugnen, und mit diesen Nebenwirkungen sowie ihrer Bedeutung für die betreffenden Kranken wollen wir uns nunmehr beschäftigen.

Nebenwirkungen der Seruminjektionen.

Während in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle keinerlei unangenehme Nebenwirkungen nach den Injektionen beobachtet werden, treten gewisse, mehr oder weniger intensive Störungen in äußerst wechselnder Frequenz im Gefolge dieser Behandlung auf. Als solche sind bisher bekannt: verschiedene Exantheme, die sogen. Serumexantheme, Fieberbewegungen bezw. Temperatursteigerungen, Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen, mehr oder weniger intensive Störungen des Allgemeinbefindens.

Schon zur Zeit der ersten Versuche mit der Serumbehandlung war es aufgefallen, daß bei manchen Patienten, zumeist erst mehrere Tage nach den Injektionen, vorwiegend flüchtige, urticariaähnliche Ausschläge sich zeigten, die jedoch von keiner besonderen Bedeutung schienen, insbesondere das Allgemeinbefinden der Kranken kaum in nennenswerter Weise alterierten. Später, mit der immer ausgedehnteren Anwendung des Serums, mehrten sich die Berichte, wo ab und zu diese Serumexantheme sich in weniger harmloser Gestaltung abspielten.

Wenn ich nur meine eigenen Erfahrungen zu berücksichtigen hätte, so wüßte ich sehr wenig über die von anderen Autoren berichteten, mehr oder weniger schweren Erscheinungen zu sagen, die ja unzweifelhaft manchmal dabei aufgetreten sind.

Von 500 mit Serum behandelten Fällen zeigten im ganzen 110 die erwähnten Exantheme, also 22 Proz.; davon sind 64 als lokale Urticaria oder lokales Erythem und 46 als mehr ausgebreitete, teils ebenfalls urticariaähnliche, teils verschiedene diffuse Erytheme darstellende Ausschläge notiert. Diese letzteren waren echtem Scharlach oft sehr ähnlich, und zu Zeiten, wo Hausinfektionen vorgekommen waren, konnte man sich oft schwer entscheiden, ob Scharlach oder ein Serumexanthem vorlag. Nur ganz ausnahmsweise wurden auch masernähnliche Serumexantheme beobachtet. Das nicht so seltene Vorkommen von Serumexanthemen, die einem Scharlach zum Verwechseln ähnlich sehen, ist auch von anderen konstatiert worden, und hat namentlich v. Widerhofer mit Recht hervorgehoben, daß unter Umständen, namentlich in einem Hospital, wo Gelegenheit zu Hausinfektionen gegeben ist, die Differentialdiagnose fast unmöglich werden kann.

Es sind freilich allerlei differentialdiagnostische Zeichen angeführt worden, welche die Diagnose ermöglichen sollen; aber es giebt Zeiten, wo der Scharlach öfters mit einer sehr atypischen Lokalisation auf der Haut auftritt, wo das Fieber dabei gering ist, eine Abschuppung kaum nachgewiesen werden kann und auch die Angina fehlt oder wenig charakteristisch ist.

In solchen Fällen bleibt man selbst nach Ablauf des Ausschlages mitunter im Zweifel, ob Scharlach oder Serumexanthem vorlag, falls nicht etwa eine Anfangs der 3. Woche auftretende hämorrhagische Nephritis die Sachlage klärt und die Diagnose Scarlatina sichert.

Dieser Umstand mag auch in der Serumperiode manchmal Veranlassung gewesen sein, daß eine durch larvierten Scharlach bedingte Nephritis der Serumbehandlung zur Last gelegt wurde.

Wie anderen, ist es auch mir aufgefallen, daß die Serumexantheme mitunter wochenlang nicht auftraten, und dann wieder mehrere Fälle beobachtet wurden, die einander fast unmittelbar folgten. Oefters ließ sich konstatieren, daß es mehrere mit ein und derselben Serumsorte gespritzte Patienten waren, bei denen es zu Exanthemen kam, während bei dem Eintreffen einer neuen Serumsendung diese Erscheinung ausblieb.

Die Frequenz der Exantheme zeigte recht erhebliche Schwankungen; sie betrug im Jahre 1894 18 Proz., im ersten Halbjahr 1895, wo versuchsweise neben dem BEHRING'schen Serum auch ein anderes, in Wien erzeugtes benützt wurde, traten Exantheme in 34 Proz. der Fälle auf, im 2. Halbjahr 1895 und im 1. Halbjahr 1896 in ca. 18 Proz. Seitdem das Serum von den Höchster Farbwerken in konzentrierterer Form dargestellt wird und demgemäß bedeutend geringere Quantitäten zu den Injektionen benötigt werden, sind mir die Serumexantheme nur ganz vereinzelt und nur in den leichtesten Formen, als lokale Urticaria oder lokales Erythem, ohne irgendwelche unangenehme Begleiterscheinungen vorgekommen. Aber auch früher habe ich Gelenkschmerzen oder Gelenkschwellungen, mehrtägiges Fieber etc. als unzweifelhafte Folgezustände der Injektionen nur ganz ausnahmsweise gesehen, und schwanden diese Erscheinungen stets binnen wenigen Tagen, so daß eine ernste Schädigung für die Kranken daraus niemals resultierte.

In folgendem seien nun die Erfahrungen angeführt, welche von anderen bezüglich der erwähnten Nebenwirkungen mitgeteilt worden sind.

HEUBNER hat in der ersten Periode seiner klinischen Versuche bei 17 Proz., später, wo größere Serumquantitäten zur Anwendung kamen, in 19 Proz. der Fälle Exantheme, zuweilen mit Gelenkschmerzen und Fieber verbunden, beobachtet und äußert sich dahin, daß die „angioneurotischen Hautaffektionen", welche manchmal auftreten, nur selten von Allgemeinerscheinungen begleitet sind. Ein ganz anderes Verhältnis bezüglich der Frequenz der Serumexantheme geht aus dem Bericht der großen Londoner Hospitäler vom Jahre 1895 hervor, wo solche Exantheme in 45,9 Proz. der Fälle notiert sind.

BAGINSKY unterscheidet mehrere Formen derselben: 1) erythematöse Rötung, Papelbildung oder Urticariaquaddeln in der nächsten Umgebung der Injektionsstelle; 2) allgemeine Urticaria, wo die Efflorescenzen, um die Injektionsstelle beginnend, sich über den ganzen Körper ausbreiten; 3) scharlachähnliche Exantheme; 4) polymorphe, oft morbillenähnliche oder in Form des Erythema exsudativum multiforme auftretende Hautaffektionen. Diese letzteren sind es besonders, welche bisweilen von schweren Gelenksaffektionen, hohem Fieber, beträchtlicher Störung des Allgemeinbefindens (Benommenheit des Sensoriums u. s. w.) begleitet werden. Doch bezeichnet er die Prognose als durchaus günstig und im allgemeinen die Serumexantheme als unschuldig und gefahrlos. Die Ursache derselben sei unklar, vielleicht seien sie als analog den Arzneiexanthemen anzusehen.

Eingehende Untersuchungen über diesen Gegenstand wurden von HARTUNG in der Leipziger Kinderklinik angestellt unter Berücksich-

tigung der vorhandenen Litteraturangaben. HARTUNG macht ebenfalls darauf aufmerksam, daß die Häufigkeit der Serumexantheme von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben werde und auch in ein und derselben Anstalt periodenweise sich sehr verschieden gestalte. Die diesbezüglichen Angaben schwanken zwischen 4 und 50 Proz. Die Leipziger Klinik hatte 18 Proz. Exantheme, aus 2661 Fällen verschiedener Autoren berechnet HARTUNG 11,4 Proz., aus 4358 Fällen nach den Berichten des Kais. Gesundheitsamtes 8,1 Proz.

Es treten bei einer Serumnummer verhältnismäßig viel, bei einer anderen wenig oder gar keine Exantheme auf, und scheinen diesbezüglich auch Differenzen zu bestehen zwischen Höchster Serum und dem von ROUX sowie dem in England und dem in Schweden-Norwegen hergestellten Serum. LEGENDRE, MOIZARD in Paris, ferner MAC COMBIE, JOHANNESSEN haben im Verhältnis zu den Erfahrungen in Deutschland anscheinend viel häufiger diese Nebenwirkungen auftreten gesehen.

Man unterscheidet je nach der Zeit des Auftretens post Inj. Frühexantheme (1—4 Tage post Inj.) und Spätexantheme (Ende der 3. bezw. Anfang der 4. Woche post Inj.), während die Mehrzahl der Serumexantheme etwa um den 10. Tag herum beobachtet wird, so besonders am 11. und 12. Tage. Die Spätexantheme sind am häufigsten von schwereren Allgemeinerscheinungen begleitet. Auch recidivierende Exantheme mit einem Intervall von 1—3 Wochen (meist 2 Wochen) wurden mitunter beobachtet. Die lokalen Exantheme treten meist früher auf, doch differieren diesbezüglich die Angaben der Autoren, was ebenfalls von den verschiedenen Serumsorten abhängig sein dürfte.

Die Dauer der lokalen Exantheme pflegt eine kürzere zu sein, sie schwinden oft schon nach einigen Stunden und bestehen selten länger als 2 Tage, während die allgemeinen Exantheme meist 1—3 Tage, zuweilen 4—5 Tage dauern, dabei nicht immer kontinuierlich sind, sondern schubweise sich einstellen.

In einer von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegebenen Zahl von Fällen sind die Serumexantheme von Fieber begleitet, welches mitunter nur einen halben Tag, selten über 3 Tage dauert und sich auch sonst sehr verschieden verhält. Es tritt bald prodromal ein oder zeigt sich erst später, nachdem das Exanthem schon 1—2 Tage bestanden, die Temperatur erhebt sich oft nur wenig, nach HARTUNG in zwei Dritteilen der Fälle nicht über 39, während ausnahmsweise auch hohe Temperaturen vorkommen. In der Mehrzahl der Fälle zeigte das Fieber steilen oder staffelförmigen Anstieg, worauf sofort steiles oder staffelförmiges Absinken zu folgen pflegt, besonders bei Exanthemen von kürzerer Dauer.

Die Mehrzahl der lokalen Exantheme ist von keiner Temperaturerhöhung begleitet.

Was die Störungen des Allgemeinbefindens betrifft, so treten solche nur bei den allgemeinen Exanthemen auf, und wurde von deutschen Autoren nur ganz ausnahmsweise über schwerere Formen derselben berichtet, während sie in Paris öfters zur Beobachtung kamen. In leichteren Fällen handelt es sich um 1—2 Tage bestehende Mattigkeit, Schläfrigkeit, Empfindlichkeit oder Unruhe; in den seltenen schweren Fällen bestand Kräfteverfall, Abgeschlagenheit, Apathie bis

zu Prostration, in den aus Paris berichteten auch schwere Excitations- und Depressionszustände.

Im ganzen selten gesellen sich zu den Serumexanthemen Affektionen der Gelenke bezw. Gelenksschmerzen mit oder ohne Anschwellung derselben. HARTUNG berechnet die Häufigkeit derselben aus 2073 Fällen verschiedener Autoren auf 1,9 Proz.; aus der Sammelforschung des Kais. Ges.-A. berechnet sich die Frequenz der Gelenksaffektionen auf 40 bei 4358 Fällen = 1 Proz. Sie pflegen erst spät, 15—29 Tage, ja selbst in der 4.—5. Woche post Inj. aufzutreten.

In manchen Fällen von Serumexanthem besteht Juckreiz, so besonders bei Urticaria, ferner sollen auch Digestionsstörungen vorkommen, namentlich Diarrhöen, doch sind sie nur vorübergehender Natur. Einzelne Autoren haben wohl über schwere Darmerscheinungen, so blutig-schleimige Diarrhöen, hierbei berichtet, doch ist der Zusammenhang dieser Darmerscheinungen mit den Seruminjektionen ebenso fraglich wie jener der schon früher besprochenen Nierenaffektionen.

Mit den Exanthemen zugleich traten manchmal auch Enantheme auf, bestehend in Rötung der Schleimhaut an den Tonsillen, Gaumenbögen, der Uvula und hinteren Pharynxwand; auch florähnliche flüchtige Beläge kommen vor und können als recidivierende Diphtherie imponieren. Einzelne Autoren sahen auch multiple Drüsenschwellungen.

Die Serumexantheme zeigen ähnlich den Arzneiexanthemen eine große Polymorphie.

Von praktischer Bedeutung sind die Scharlach und Masern ähnlichen Serumexantheme wegen der naheliegenden Verwechslung mit den genannten Infektionskrankheiten. Neben diffusen Erythemen, die bald da, bald dort regellos auftreten und sehr flüchtig sind, zeigen die sprießlichen, scharlachähnlichen Exantheme häufig eine gewisse Gesetzmäßigkeit. Sie beginnen meist an der Injektionsstelle und breiten sich von da aus. Brust, Hals und Arme sind weniger intensiv befallen. Mitten in der geröteten Haut sieht man oft stärker gerötete Sprenkel und Sprissel, und kann so, wie auch HARTUNG zugiebt, ein dem Scharlach täuschend ähnliches Bild entstehen. Selbst eine kleienförmige Abschilferung der Epidermis wurde manchmal beobachtet, sowie auch längerdauerndes Fieber mit diesen scharlachähnlichen Exanthemen einherzugehen pflegt.

Als differential-diagnostische Momente gelten folgende Erscheinungen. Während Scharlach an Hals und Brust beginnt, von da über Rumpf und Extremitäten schreitet, pflegt, wie schon erwähnt, das scharlachähnliche Serumexanthem an der Injektionsstelle zu beginnen und von da sich unter geringerer Beteiligung von Hals und Extremitäten weiter zu verbreiten. Das Gesicht ist nicht selten diffus rot, doch fehlt die scharf abgegrenzte, für Scharlach charakteristische Blässe des Kinns und der Umgebung der Nase. Die Störung des Allgemeinbefindens pflegt geringer zu sein, auch fehlt zumeist das prodromale Erbrechen, das Fieber verläuft anders und die Abschuppung ist, wenn überhaupt vorhanden, nur kleienförmig. Aber es sind allen Beobachtern ab und zu Fälle vorgekommen, wo unter gewissen, schon früher erörterten Umständen eine sichere Unterscheidung nicht möglich war. Da, wie erwähnt, auch Angina beim Serumexanthem vor-

kommt, so sieht man mitunter Fälle, wo keines der gewöhnlichen Symptome des Scharlach fehlt. Die an und für sich selteneren masernähnlichen Serumexantheme lassen sich von echten Masern zumeist leicht unterscheiden, eher könnten sie mit Röteln verwechselt werden.

Als Aequivalente von Serumexanthemen werden Temperatursteigerungen aufgefaßt, welche zuweilen ohne Exanthem einige Zeit (10—17 Tage) post Inj. beobachtet wurden. Ebenso können Gelenksaffektionen oder Tonsillitiden ohne Exanthem an den „kritischen Tagen" post Inj. auftreten und meint HARTUNG, daß diese gewissermaßen als „larvierte Serumexantheme" auch solche „Aequivalente" darstellen.

Was die Natur der Serumexantheme und der anderen zugehörigen Nebenwirkungen anbelangt, so herrscht darüber noch große Unklarheit.

Diejenigen, welche der Anschauung huldigen, daß die eine Komponente der Antitoxine durch Bakterienzellsubstanzen repräsentiert wird, sind geneigt, die beschriebenen Nebenwirkungen als Giftwirkungen des Antitoxins anzusehen. So bestreitet HUEPPE die Annahme, daß das antitoxische Serum BEHRING's ungefährlich sei, indem er die teilweise Abstammung der Antikörper von den Bakteriengiften selbst betont. Das angeblich ungiftige Diphtherieheilserum zeigt Giftwirkungen in Form von Gelenksschwellungen und -schmerzen, in Form von eigentümlichen, scharlach- oder masernähnlichen, bisweilen hartnäckigen Hautaffektionen und von Blutungen und Nierenentzündungen und Lähmungen. HUEPPE beruft sich dabei auf die Beobachtungen von BUSCHKE und MARCUSE.

Bezüglich der irrtümlich als Wirkung des antitoxischen Serums aufgefaßten postdiphtheritischen Lähmungen und der Nierenaffektionen ist das Unbegründete derartiger Deutungen bereits erörtert worden, und auch für den Zusammenhang von Blutungen mit den Injektionen sind keine einwandfreien Beobachtungen beigebracht worden.

Mit den Serumexanthemen und Gelenksaffektionen könnte es sich bezüglich ihrer Beziehung zur Antitoxinwirkung anders verhalten, jedenfalls muß zugegeben werden, daß sie sicher durch die Seruminjektionen hervorgerufen werden, da sie auch nach prophylaktischen Immunisierungen Gesunder beobachtet worden sind.

Die Ursache wurde bald in den Antitoxinen, bald im Tierblutserum als solchem, bald in den Zusätzen, so insbesondere im Karbolzusatz, gesucht.

BERTIN, SEVESTRE, JOHANNESSEN u. a. suchten dieser Frage näherzutreten, indem sie diphtheriekranke Kinder mittels Injektionen von Serum normaler Pferde (die also nicht immunisiert waren) behandelten.

BERTIN und SEVESTRE sahen hierbei Exantheme auftreten, die sich ganz ähnlich verhielten wie die mit antitoxischem Serum erzeugten; auch Fieber, gastrische Störungen und Gliederschmerzen wurden beobachtet. Sie schlossen daraus, daß nicht das Antitoxin die Exantheme und die übrigen Nebenwirkungen hervorruft, sondern die Einverleibung eines fremden Serums in den menschlichen Organismus. Aus diesen Versuchen geht nebenbei auch hervor, daß der Karbolzusatz damit nichts zu schaffen hat, wie denn auch Serum-

exantheme nach dem antitoxischen Serum von ROUX beobachtet wurden, welchem nicht Karbol, sondern Kampfer beigefügt war.

JOHANNESSEN injizierte 22 Individuen (darunter 21 Kindern) reines Pferdeserum in Mengen von 15, 10, 8 u. s. w. bis 2 ccm; bei 12 von den Injizierten traten Exantheme auf, meist Erytheme, und zwar 3—11 Tage post Inj. Bei 8 hiervon wurden Temperatursteigerungen festgestellt bis zu 38,7 von 2—12-stündiger Dauer. JOHANNESSEN bezieht alle diese Erscheinungen ebenso wie die französischen Forscher auf die Einführung eines fremden Serums in den Körper. Wie oben schon erwähnt, hat MONTI ähnliche Versuche angestellt.

Auch DIEUDONNÉ vertritt die Auffassung, daß die Nebenwirkungen des Serums nicht dem Gehalt desselben an Antitoxin, sondern dem Serum als solchem zuzuschreiben seien; er beruft sich auf KOLLMANN's Versuche bei Syphilis, welche gleichfalls zeigen, daß dieselben Exantheme auch nach Injektion von normalem Serum auftreten.

VARIOT beschuldigt die im Serum enthaltenen albuminoiden Substanzen unter Bezugnahme auf Versuche von ROKENHAM und KLEIN, welche ein Trockenpräparat des Serums herstellten und eine wässerige Lösung hiervon injizierten. Diese Lösung, aus welcher ein Teil der Proteïne des Serums entfernt war, gab seltener zu Exanthemen Veranlassung.

GASTON POIX, welcher die Ansichten namentlich französischer Autoren zusammenstellt, führt u. a. die Hypothese von SEVESTRE an, dahingehend, daß es die Proteïne des Serums sind, die nicht durch den Harn ausgeschieden, eine Umwandlung erfahren und nach einer ziemlich abgegrenzten Zeit Störungen der Haut u. s. w. veranlassen. G. POIX führt auch mehrere Fälle an, wo bald nach Seruminjektionen die Menstruation auftrat zu einer Zeit, wo sie noch nicht eintreten sollte, oft zugleich mit Exanthemen; er läßt es unentschieden, ob hier eine durch die Injektionen veranlaßte Kongestion der Uterusschleimhaut oder eine nervöse Beeinflussung anzunehmen sei.

Nebenbei sei noch erwähnt, daß MARMOREK nach Injektionen mit Antistreptokokkenserum ebenfalls Erytheme, Urticaria, zum Teil mit Fieber, und auch Exantheme in Form einer Purpura ohne Fieber auftreten sah.

Auch in Frankreich konstatierte man das serienweise Vorkommen der Serumexantheme, und bemerkt u. a. GILLET, man gewinne den Eindruck, daß es sich um das Serum einzelner Pferde handelt.

Es muß auch bemerkt werden, und wurde dies von verschiedenen Seiten in Erinnerung gebracht, daß bei Diphtheriekranken auch in früherer Zeit, wo noch kein Serum zur Anwendung kam, mitunter Erytheme beobachtet wurden; doch kamen sie viel seltener vor, und es unterliegt keinem Zweifel, daß die meisten nach den Injektionen auftretenden Exantheme diesen letzteren zuzuschreiben sind.

Aus den hier angeführten klinischen Erfahrungen und experimentellen Untersuchungen läßt sich soviel erschließen, daß die beschriebenen Nebenwirkungen der Injektionen wenigstens zum größten Teil dem Tierblutserum als solchem zur Last gelegt werden müssen, wie auch HARTUNG annimmt, welcher ebenso wie andere Autoren die Ansicht äußert, es scheine sich um gewisse Substanzen zu handeln, die nicht obligat, nur fakultativ im Serum sich finden. Bezüglich der Genese der Serumexantheme hält es der genannte Autor für wahrscheinlich, daß manche Formen derselben, so die Urticaria, gewisse

Erytheme von flüchtigem Charakter und regellos wechselnder Intensität als rein angioneurotische Exantheme aufzufassen seien, vielleicht bedingt durch eine im Blut kreisende Noxe, während bei anderen auch an Zerfall von Blutkörperchen zu denken wäre.

Bezüglich dieser noch unbekannten, nur in manchen Serumsorten sich findenden Noxe könnten einzelne Tierrassen von Bedeutung sein. Auch die Art der Gewinnung des Serums kann hierbei eine Rolle spielen bezw. das Stadium der Immunisierung, in welchem das Serum den Tieren entnommen wird. Es steht ja fest, daß eine Zeitlang noch Diphtheriegift im Blute des der aktiven Immunisierung unterzogenen Tieres vorhanden ist, und wäre es immerhin denkbar, daß unter Umständen, so bei Entnahme des Blutes zu unrechter Zeit, ein oder das andere Serum Giftwirkungen durch seinen Gehalt an Bakterienzellsubstanzen im Sinne von HUEPPE u. a. entfalten könnte. Die vorliegenden Erfahrungen über ganz analoge Nebenwirkungen bei Anwendung von Serum normaler, nicht immunisierter Tiere sprechen jedoch dafür, daß ein solcher Zusammenhang der besprochenen Erscheinungen nur zum Teil und ausnahmsweise angenommen werden kann und das Serum an und für sich eine bedeutende Rolle hierbei spielt.

Wenn man erwägt, wie verschieden die Berichte über Nebenwirkungen des Serums je nach der Provenienz desselben lauten, und wie die Erfahrungen auch mit verschiedenen Serumarten aus derselben Quelle vielfach wechselten, so drängt sich der Gedanke auf, daß wenigstens im Beginn der Serumperiode bei der Darstellung des Serums allerlei nicht gekannte oder nicht genügend gewürdigte Momente mitwirkten. Die Serumexantheme und anderen Nebenwirkungen scheinen jetzt immer seltener zu werden, was sich zum Teil dadurch erklären dürfte, daß die jetzt in großem Maßstabe ermöglichte Herstellung konzentrierterer Serumsorten auch eine bedeutende Reduktion des einzuspritzenden Quantums herbeigeführt hat. Wenn sich also, wie ich nach meinen Erfahrungen annehmen muß, jetzt herausstellt, daß die Verminderung der Injektionsdosis ein Seltenerwerden oder fast völliges Ausbleiben der Serumexantheme im Gefolge hat, so spräche auch dies für die Auffassung, daß nicht so die Antitoxine als vielmehr das Serum dieselben hervorgerufen hat. Demgemäß äußert sich auch BEHRING dahin, daß die Nebenwirkungen, wenigstens bei Immunisierung Gesunder (bei prophylaktischen Injektionen), vermieden werden können, wenn das einzuspritzende Quantum sehr klein und das Serum vor der Füllung in Fläschchen genau auf etwaige Nebenwirkungen geprüft ist. Er weist zugleich darauf hin, daß die Höchster Farbwerke nun über Vorräte eines Serums verfügen, bei welchem in einem Kubikcentimeter die einfache Heildosis enthalten ist. Gegen den Vertrieb fehlerhafter Zubereitungen des Serums schützt die staatliche Kontrolle, welche zunächst für Preußen seit April 1895 eingeführt ist.

Vielleicht führen auch die Bestrebungen, ein Diphtherieantitoxin mit Umgehung des Tierkörpers herzustellen, noch zu einem für die Praxis verwertbaren Resultate, wie dies beispielsweise SMIRNOW auf Grund seiner früher erwähnten Versuche in Aussicht stellt. Aber auch wenn dies vorerst nicht gelingen sollte, so können die in einer gewissen (mit der fortschreitenden Verbesserung des Serums sich mindernden) Zahl von Fällen vorkommenden Nebenwirkungen des

Serums von dessen Anwendung nicht abschrecken in Anbetracht des Umstandes, daß nach dem maßgebenden Urteile der erfahrensten klinischen Beobachter eine ernstliche Gefährdung der Injizierten dadurch nicht zu besorgen steht, und namentlich kein Fall unter den vielen Tausenden von Serumbehandelten bekannt geworden ist, wo der letale Ausgang mit Sicherheit der Wirkung des antitoxischen Serums zugeschrieben werden könnte.

Wohl finden sich in der Litteratur einzelne nach Seruminjektionen vorgekommene Todesfälle verzeichnet, doch ist keiner derselben für die obige Auffassung beweisend.

Neuerdings hat GOTTSTEIN diese Fälle zusammengestellt; er giebt selbst zu, daß in 7 derselben, wo die betreffenden Kinder schon vor der Injektion diphtheriekrank waren, der Beweis für eine schädliche Wirkung des Serums nicht erbracht sei. Als Todesfälle nach Serumanwendung bei nicht diphtheriekranken Individuen werden die von ALFÖLDI, MOIZARD, JOHANNESSEN mitgeteilten und eine in einem amerikanischen Journal (Med. News) ganz kurz referierte Beobachtung angeführt. Im Fall von ALFÖLDI handelte es sich wahrscheinlich um petechialen Scharlach (BAGINSKY) oder um Diphtheria fulminans (BOKAI, HEUBNER). Bezüglich des Falles MOIZARD, wo eine nicht diphtheritische Angina vorlag und am 11. Tage ein Exanthem von scharlachartigem Charakter auftrat, sagt HEUBNER, daß es sich ebenfalls um sekundäre Scharlachinfektion gehandelt haben könne, eine Ansicht, die auch CHANTEMESSE und SEVESTRE äußern. Eine Sektion hatte in diesen Fällen nicht stattgefunden. Im Fall von JOHANNESSEN, wo 10 Tage p. Inj. der Tod erfolgt war, ergab die Sektion follikuläre Enteritis und Streptokokken im Herzblut. Auch dieser Fall kann nichts beweisen im Sinne einer ungünstigen Wirkung des Serums.

Die 4. von GOTTSTEIN angeführte Beobachtung betraf ein 5-jähriges, angeblich gesundes Kind, welches 5 Minuten nach einer Seruminjektion tot war. Dieser Fall bleibt bei dem Mangel genauerer Angaben, insbesondere auch dem eines Sektionsbefundes, vollkommen unaufgeklärt. Großes Aufsehen erregte der Tod des Kindes LANGERHANS, über dessen Deutung sehr verschiedene Auffassungen laut geworden sind. STRASSMANN erklärt den einige Minuten nach der Injektion erfolgten Tod des vorher vollkommen gesunden Kindes durch Erstickung infolge von Aspiration erbrochenen Mageninhaltes in die Luftwege. Hierfür scheint ihm der Sektionsbefund zu sprechen, während für andere Deutungen, so die Annahme einer Luftembolie, Anhaltspunkte fehlen. Insbesondere spricht nichts dafür, daß das antitoxische Serum, von welchem eine sehr geringe Menge (prophylaktisch) eingespritzt worden war, den Tod herbeigeführt hätte. Die von Prof. EHRLICH vorgenommene Prüfung verschiedener Probefläschchen von Serum derselben Kontrollnummer, wie sie beim Kind LANGERHANS angewendet worden war, ergab vollständige Keimfreiheit derselben, so daß eine nachträgliche Bildung etwaiger giftiger Bakterienstoffwechselprodukte ausgeschlossen ist. Ferner waren mit demselben Serum mehrfache Injektionen (davon erhielt ein $1^1/_2$ Jahre altes Mädchen 16 ccm) gemacht worden ohne irgendwelche akuttoxische Erscheinungen. Der Rest des Serums in dem verwendeten Fläschchen ergab einen Karbolgehalt von 0,39 Proz., so daß nur eine ganz minimale Menge hiervon mit injiziert worden sein konnte. Tierversuche mit diesem Serumrest ergaben ebenfalls nichts Abnormes.

Der Vater des Kindes, Prof. LANGERHANS, will die Anschauungen von STRASSMANN nicht gelten lassen, da nach dem Protokoll in den feineren Bronchien kein aspirierter Mageninhalt gefunden wurde, und beharrt bei der Annahme einer Vergiftung durch normales Heilserum, welches daher ein gefährliches Mittel sei. Er bezieht sich hierbei auf die wahrgenommenen Symptome, ferner auf den oben erwähnten, vollständig ungeklärten Fall in Amerika, sowie eine Mitteilung von Dr. KRÜCKMANN, welche ihm Analogien zu bieten scheint.

Dr. KRÜCKMANN teilt mit, daß er sich nach der Vornahme einer Seruminjektion bei einem Diphtheriekranken den Rest des Fläschchens in die Haut am Vorderarm injiziert habe und bald darauf, als er sich auf der Heimfahrt befand, seien sehr beängstigende Erscheinungen aufgetreten: Urticaria, Schwindel, Ohrensausen, Hinfälligkeit, Temperatur 39; der betreffende Arm war angeschwollen, es bestand Durst, Völle im Unterleib, zeitweilig Erbrechen und wiederholter Stuhlgang, Kälte der Beine. Am nächsten Morgen noch eine Temperatur von 39, erst mittags war er wieder wohl und fieberfrei. Dabei war der Diphtheriekranke, welchem er eine viel größere Dosis Serum aus demselben Fläschchen injiziert hatte, vollkommen wohl geblieben. Man könnte hier an eine individuelle Idiosynkrasie denken, wenn Dr. KRÜCKMANN nicht bemerkt hätte, er habe sich vorher schon zu wiederholten Malen prophylaktische Seruminjektionen gemacht, ohne daß irgendwelche Störungen danach aufgetreten wären.

Es sei hier nur bemerkt, daß das sofortige Entstehen einer 10 cm langen Geschwulst an der Injektionsstelle bei Dr. KRÜCKMANN, das Auftreten von Allgemeinerscheinungen erst 1/2 Stunde nachher, sowie das einer Urticaria diesen Fall doch sehr different erscheinen lassen von dem plötzlich, einige Minuten post Inj. erfolgten Tod des Kindes LANGERHANS. Der letztere erhält durch Vergleichung mit den von Dr. KRÜCKMANN erlebten Erscheinungen keine irgendwie befriedigende Erklärung.

R. PALTAUF gelangt, gestützt auf zahlreiche gerichtsärztliche Erfahrungen betreffend plötzliche Todesfälle bei Kindern, zu der Auffassung, daß es sich im Fall LANGERHANS wahrscheinlich um einen jener plötzlichen Todesfälle handle, bei welchen die Sektion keine oder doch nur unbedeutende Veränderungen der lebenswichtigen Organe, dagegen das Vorhandensein eines sogenannten Status lymphaticus erwiesen hat.

Unter Hinweis darauf, daß STRASSMANN das Bestehen eines Status lymphaticus bei dem Kinde LANGERHANS zugiebt, meint ESCHERICH den Vorgang so erklären zu können, daß es bei dem sehr erregten Kinde zum Aufstoßen von Speiseresten aus dem stark gefüllten Magen und Eindringen kleiner Partikelchen in den Larynx gekommen sei. Dafür sprächen die beim Kinde beobachteten Hustenanfälle, letztere hätten das auslösende Moment für den Eintritt einer Herzlähmung abgegeben, zu welcher das Kind infolge des vorhandenen Status lymphaticus disponiert war.

A. SEIBERT und F. SCHWYZER in New York haben zur Erforschung der Ursachen der plötzlichen Todesfälle nach Seruminjektionen eine Reihe von Tierexperimenten angestellt, wobei teils größere Quantitäten von BEHRING'schem Serum, teils 1—2-proz. Karbollösungen (1—4 ccm) in die Jugularvenen injiziert wurden, während in einer 3. Versuchsreihe der Effekt von Luftinjektion in die Venen geprüft

wurde. Sie gelangen zu dem Schlusse, daß das antitoxische Serum nicht imstande zu sein scheint, bedrohliche Symptome und raschen Tod zu verursachen, selbst wenn es rasch in großen Dosen in den Blutkreislauf gelangt. Die dem Serum zugesetzte Karbolsäure ist offenbar in zu schwacher Konzentration darin enthalten und kommt auch mit Rücksicht auf die beobachteten Erscheinungen nicht in Betracht. Dagegen verursacht der Eintritt von Luft in die Gefäßbahn, selbst in sehr geringer Menge, Aufhören der Respiration bei jedem Versuchstier. Diese Störungen seien vollständig analog jenen bei plötzlichen Todesfällen bei Seruminjektionen beobachteten; Luft finde sich neben der Flüssigkeit in jeder Injektionsspritze, und wenn sie etwa in eine angestochene Hautvene hineingelangt, könne sie zum rechten Herzen vordringen mit der Cirkulation, noch bevor das Serum resorbiert wurde.

Die Autoren sprechen ihre feste Ueberzeugung aus, daß die berichteten plötzlichen Todesfälle nach Seruminjektionen durch die in das Gefäßsystem eingedrungene Luft verursacht waren und nicht durch das Serum.

Mag man sich nun für diese oder jene Deutung bezüglich der ganz vereinzelt beobachteten Todesfälle nach Seruminjektionen entscheiden, so viel kann man als feststehend betrachten, daß kein Grund vorliegt, dieselben als eine Wirkung des antitoxischen Serums aufzufassen und das letztere als ein gefährliches Mittel hinzustellen.

Das Diphtherieheilserum BEHRING's, so wie es jetzt dargestellt wird, bringt bei seiner Anwendung in Form subkutaner Injektionen in einer verhältnismäßig geringen Zahl von Fällen unerwünschte Nebenwirkungen mit sich. Diese zeigen im allgemeinen einen durchaus milden und ungefährlichen Charakter, und liegt kein einziger beweisender Fall vor, wo man berechtigt wäre, den erfolgten tödlichen Ausgang dem Serum beizumessen.

Lokale Störungen im Gefolge der Injektion, wie schmerzhafte Spannung und Schwellung in der nächsten Umgebung der Einstichstelle, werden mitunter beobachtet, schwinden jedoch meist bis zum nächsten Tage; Infiltrate und Abscesse sind im ganzen sehr selten und scheinen nur bei Außerachtlassung der antiseptischen Kautelen etwas häufiger vorzukommen. Nach meinen Erfahrungen hängt auch das Entstehen von Infiltraten ab von der Serumsorte. Bei Anwendung des Serums aus den Höchster Farbwerken scheinen mir Infiltrate und Abscesse fast sicher vermeidbar. Allerdings kann das Serum als eiweißartige Flüssigkeit bei ungeeigneter Behandlung und Aufbewahrung leicht in Zersetzung übergehen, wenn aus der Luft oder sonst woher lebende Keime hineingelangen. Doch werden, wie DIEUDONNÉ unter Berufung auf Versuche BEHRING's darlegt, durch den Zusatz von Karbolsäure oder Trikresol etwa hineingelangte Luftkeime sicher unschädlich gemacht.

BEHRING's Versuche ergaben, daß beim absichtlichen Einbringen von Mikroorganismen, darunter auch Erregern von Wundkrankheiten, in Fläschchen mit Probeserum, welche offen im Brutschrank stehen gelassen wurden, nicht bloß keine Keimvermehrung stattfand, sondern daß nach weniger als 24 Stunden alle Keime abgetötet waren. Unter diesen Umständen hält DIEUDONNÉ die Chancen für accidentelle Ent-

zündung bei Seruminjektionen trotz der größeren Flüssigkeitsmenge für geringer als bei den gewöhnlichen subkutanen Injektionen, so den gebräuchlichen Morphiuminjektionen u. s. w.

Unter meinen 500 Fällen, von denen viele 2 und manche selbst 3 Injektionen erhielten, fanden sich nur 3 mit Absceßbildung an der Injektionsstelle. In 2 Fällen erfolgte nach der Eröffnung baldige Heilung, nur in einem Falle zog sich die Sache etwas länger hin. Wir hatten jedoch den entschiedenen Eindruck, daß hier nicht das Serum schuld war, sondern ein Versehen bezüglich der Asepsis. Zur Zeit, wo neben dem BEHRING'schen Serum auch ein in Wien bereitetes versuchsweise zur Anwendung kam, beobachteten wir etwa 10 mal Infiltrate, die jedoch zurückgingen, ohne daß es zur Eiterung gekommen wäre. Bei dem Wiener Serum vom Jahre 1896 kamen die Infiltrate nicht mehr vor.

Nach BAGINSKY scheinen Abscesse dann zu entstehen, wenn zu tief, also durch die Fascien in die Muskeln und zwischen die Muskelscheiden injiziert wird. Dies sei wohl vermeidbar, wenn nicht zu tief eingestochen und auf absolute Asepsis der Spritze, der Haut und Hände des Operateurs geachtet wird. In dem Bericht der Londoner Hospitäler sind 52 Abscesse notiert, welche sich auf 5086 Injektionen verteilen; MARTIN beobachtete nur 3 Abscesse unter 3000 Injektionen. Nach GASTON POIX sahen MOIZARD und PERREGAUX auf mehr als 600 Injektionen einen Absceß, ebenso LEBRETON und MAGDELAINE. Dagegen beobachtete VARIOT im Hôpital TROUSSEAU eine Serie leichter Abscesse, gleichsam eine kleine Epidemie darstellend, die sich durch einige Wochen hinzog.

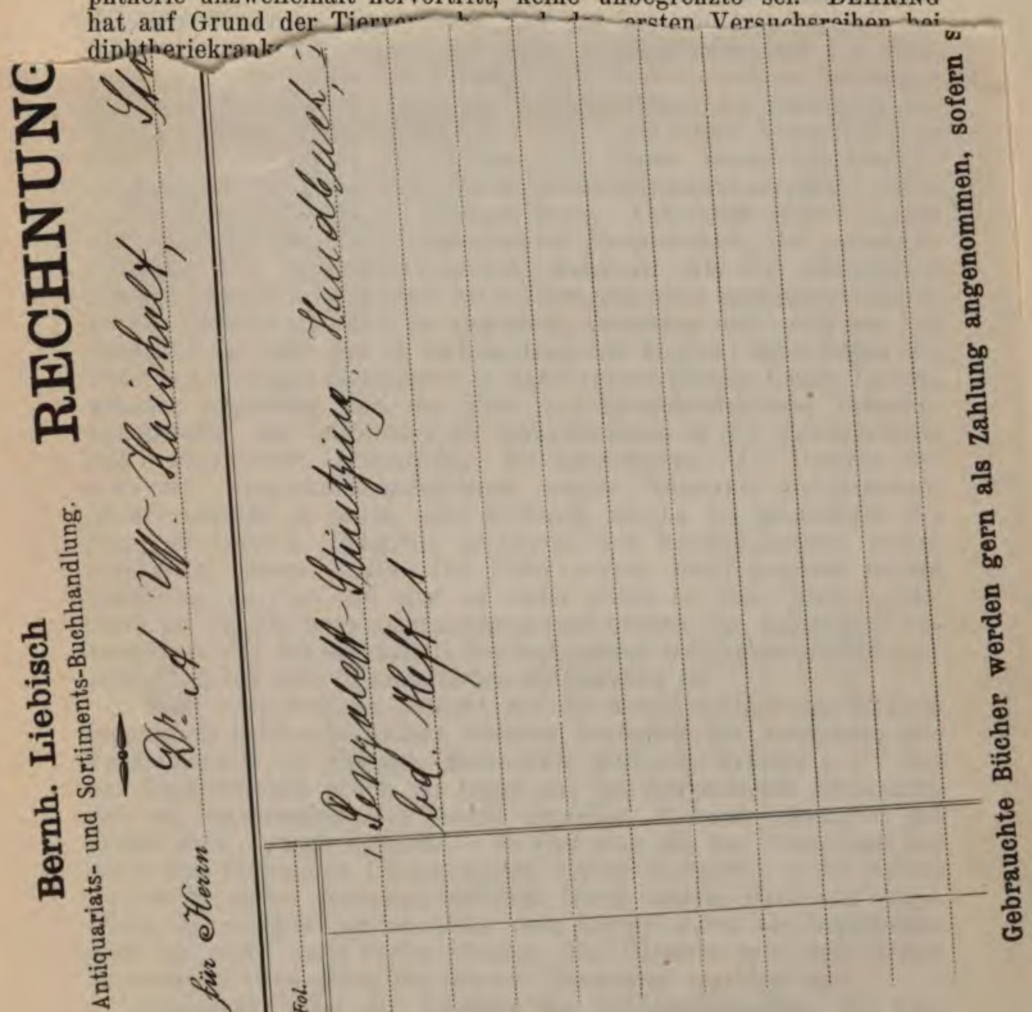
Es wurde auch die Behauptung aufgestellt, daß bei tuberkulösen Individuen durch die Injektion eine Propagation des Prozesses bezw. Miliartuberkulose hervorgerufen werden könne. Insofern es sich in den angezogenen Fällen um diphtheriekranke Individuen gehandelt hat, ist von vornherein eine Beurteilung schwierig, da ja bekanntermaßen die akuten Infektionskrankheiten an sich geeignet sind, unter Umständen rasche Progredienz bestehender Tuberkulose zu veranlassen.

Es wurde aber geltend gemacht, daß Injektionen von antitoxischem und normalem Pferdeserum manchmal Temperatursteigerung hervorrufen, wie die Versuche von JOHANNESSEN ergaben, und daß dies besonders bei tuberkulösen Individuen beobachtet wurde. HUTINEL sah Aehnliches nach Injektionen von Kochsalzlösung und wird daraus, namentlich von französischen Autoren, gefolgert, daß die Serumtherapie bei Tuberkulösen nicht ganz ungefährlich sei, indem „perituberkulöse Fluxionen“ und Propagation der Prozesse eintreten könne. Eine solche ungünstige Beeinflussung vorhandener Tuberkulose will SEVESTRE gesehen haben und BÉZARD in Tours, welcher von dem Auftreten von Bronchopneumonien und blutigem Auswurf nach Seruminjektionen bei tuberkulösen Kindern spricht, meint, man könne auf diese Weise latente Tuberkulose entdecken.

In Deutschland bieten die bei prophylaktischen Injektionen gemachten Erfahrungen zu einer solchen Annahme keinerlei Anhaltspunkte, und etwa so gedeutete Obduktionsbefunde von Kindern, die kurz zuvor Diphtherie überstanden hatten und mit Serum behandelt waren, sind, wie schon hervorgehoben, durchaus nicht beweisend.

Die Grenzen der Wirkung des Diphtherieantitoxins.

In den vorausgegangenen Darlegungen wurde gezeigt, wie überaus günstige Erfahrungen betreffend die Beeinflussung diphtherischer Prozesse durch BEHRING's antitoxisches Serum allerorten gemacht worden sind, zugleich jedoch wiederholt darauf hingewiesen, daß die heilende Wirkung des Serums, welche in gewissen Stadien der Diphtherie unzweifelhaft hervortritt, keine unbegrenzte sei. BEHRING hat auf Grund der Tierv… ersten Versuchsreihen bei diphtheriekrank…


Bernh. Liebisch RECHNUNG
Antiquariats- und Sortiments-Buchhandlung.
für Herrn
Fol.
Gebrauchte Bücher werden gern als Zahlung angenommen, sofern s

… nur bis zu … einzugreifen vermag. Es ist nicht allmächtig und gewisse Fälle dürften refraktär bleiben.

MÜLLER, dessen Versuche mit Serum auf der chirurgischen Klinik in Halle schon besprochen wurden, meint, daß vorgeschrittene Diphtheriefälle durch das Serum nur wenig oder kaum beeinflußt werden

zündung bei Seruminjektionen trotz der größeren Flüssigkeitsmenge für geringer als bei den gewöhnlichen subkutanen Injektionen, so den gebräuchlichen Morphiuminjektionen u. s. w.

Unter meinen 500 Fällen, von denen viele 2 und manche selbst 3 Injektionen erhielten, fanden sich nur 3 mit Absceßbildung an der Injektionsstelle. In 2 Fällen erfolgte nach der Eröffnung baldige Heilung, nur in einem Falle zog sich die Sache etwas länger hin. Wir hatten jedoch den entschiedenen Eindruck, daß hier nicht das Serum schuld war, sondern ein Versehen bezüglich der Asepsis. Zur Zeit, wo neben dem BEHRING'schen Serum auch ein in Wien bereitetes versuchsweise zur Anwendung kam, beobachteten wir etwa 10 mal Infiltrate, die jedoch zurückgingen, ohne daß es zur Eiterung gekommen wäre. Bei dem Wiener Serum vom Jahre 1896 kamen die Infiltrate nicht mehr vor.

Nach BAGINSKY scheinen Abscesse dann zu entstehen, wenn zu tief, also durch die Fascien in die Muskeln und zwischen die Muskel- ... nicht zu

aut
n-
In-
3000
GAUX
v und
SSEAU
dar-
ulösen
s bezw.
sich in
handelt
nnter-
unter
eran-
schem
ervor-
dies
TINEL
laraus,
nerapie
rkulöse
. Eine
will SE-
em Auf-
Serum-
könne auf
tionen ge-
i Anhalts-
ndern, die
behandelt
veisend.

Bernh. Liebisch
Antiquariats- und Sortiments-Buchhandlung.

RECHNUNG

für Herrn Dr. A. W. Hoisholt, Sto

Fol.

1 Penzoldt-Stintzing, Handbuch, I bd. Heft 1

Gebrauchte Bücher werden gern als Zahlung angenommen, sofern s

können, sobald eine Mischinfektion mit Kokken vorliegt. Dabei giebt er selbst zu, daß diese Mischinfektion die Fälle klinisch nicht immer als septische erscheinen lasse. Für die Frage der sogenannten septischen Diphtherie von Interesse sind die von GENERSICH auf der Leipziger Klinik (damals noch unter HEUBNER's Leitung) angestellten Untersuchungen, welche zeigten, daß es Fälle von ausgeprägt septischem Charakter im klinischen Sinne giebt, bei welchen Streptokokken gar nicht in Betracht kommen, vielmehr die Diphtheriebacillen in Reinkultur sich finden.

Gestützt auf derartige Beobachtungen und auch auf klinische Gründe, bezeichnet HEUBNER die Frage, ob die Streptokokken beim Septischwerden der Fälle eine Rolle spielen, als mindestens eine offene; er hält es, unbeschadet der Auffassung, daß die Streptokokken die Virulenz der Diphtheriebacillen erhöhen mögen, für wahrscheinlich, daß der sogenannte septische Charakter bedingt werde durch die zum höchsten Grade gesteigerte Wirkung des Diphtheriegiftes, im Gegensatz zu den meisten Autoren, welche meinen, das Bild der septischen Diphtherie entstehe durch Hinzutreten einer Mischinfektion. Für seine Auffassung führt HEUBNER auch an, daß die klinischen Erscheinungen der sogenannten septischen Diphtherie sich durchaus nicht decken mit jenen bei septischen Prozessen, wie Puerperalfieber, Scharlachdiphtheroid etc. Bei der schweren Diphtherie finde sich das Bild der größten Adynamie, des widerstandslosen Erliegens, bei septischen Prozessen ein heißes, oft wochenlanges Ringen.

HEUBNER's Ansicht findet eine weitere Stütze an den Beobachtungen von RANKE. Im Verein mit BUCHNER hat RANKE festgestellt, daß die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung bei den septischen Diphtherien dieselben seien wie bei der gewöhnlichen Diphtherie. Von 27 septischen Fällen hatten Mischinfektionen von Diphtheriebacillen und Streptokokken 22 = 81,4 Proz., Diphtheriebacillen fast in Reinkultur fanden sich bei 3 = 11 Proz. und nur Streptokokken bei 2 = 7,4 Proz. Bei dem Gesamtmaterial von 184 bakteriologisch untersuchten Diphtheriefällen fand sich Mischinfektion in 83,1 Proz., LÖFFLER-Bacillen allein in 9,7 Proz. und Kokkendiphtherie in 6,6 Proz.

Mit Rücksicht auf diese überraschend große Uebereinstimmung scheint es RANKE nicht berechtigt, die bakterielle Genese der sogenannten septischen Diphtherie als eine von der gewöhnlichen Form der Diphtherie abweichende anzusehen. Er weist gleichfalls auf die Verschiedenheit der klinischen Erscheinungen sowie auch der anatomischen Befunde bei sogenannter septischer Diphtherie gegenüber den echten septischen Prozessen hin. Während die schwersten Diphtheriefälle oft fieberlos verlaufen, seien den septischen Prozessen hohe Temperaturen mit Remissionen und Intermissionen eigentümlich; abweichend von den anatomischen Befunden bei schwerster Diphtherie spielen bei der eigentlichen Sepsis multiple Abscesse, embolische Prozesse etc. eine große Rolle. RANKE möchte daher die sogenannte septische Diphtherie, bei welcher es sich nicht um wirkliche Sepsis handle, als Diphtheria gravis bezeichnen.

Bemerkenswert sind auch RANKE's Heilresultate. Unter 30 Fällen septischer Diphtherie waren 22 vom 3. Krankheitstage, davon starben nur 2, von den restierenden 8 (vom 4.—7. Tage) starben 6. RANKE hebt hervor, daß das Serum auch hier günstige Wirkung zeigt, die allerdings meist ausbleibt, wenn die Diphtherie mehr als 3 Tage be-

stand, geradeso wie dies auch bei der gewöhnlichen Form der Diphtherie der Fall ist, die den septischen Charakter nicht zeigt.

Mit Rücksicht darauf folgert er: Entweder das Behring'sche Serum wirkt auch gegen die Streptokokken oder die sogenannte septische Diphtherie ist keine wirkliche septische Infektion, die als Zweites zur Diphtherieinfektion hinzukäme, sondern eine besonders hochgradige Allgemeininfektion durch den diphtheritischen Prozeß an sich.

Auch Ritter, welcher den Wechselbeziehungen zwischen Diphtheriebacillen und Kokken große Wichtigkeit beimißt und sie als Bedingung für den mortifizierenden Prozeß erklärt, stimmt gleichwohl mit Heubner und Ranke in der Auffassung der sogenannten septischen Diphtherie darin überein, daß es sich hierbei nicht um eigentliche Sepsis handle.

Da die Specificität des Diphtherieantitoxins nach den früher gegebenen Darlegungen insofern nur eine relative sein dürfte, als dieses Antitoxin unter Umständen auch gegenüber artfremden Giften eine gewisse Wirkung möglicherweise zu entfalten vermag, indem es die natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus im Sinne gesteigerter Funktion anregt, so wäre die Annahme, daß das Serum auch gegen die Streptokokken wirkt, theoretisch nicht geradezu abweisbar.

Allerdings scheinen die Erfahrungen mit dem Serum Behring's bei reinen Streptokokkenanginen und insbesondere bei sogenannter Scharlachdiphtherie, bei der ja Streptokokken wesentlich in Betracht kommen, nicht für eine besonders günstige Wirkung gegenüber den letzteren zu sprechen.

Verschiedene experimentelle Ergebnisse lassen aber wenigstens die Deutung zu, daß die Anwesenheit der Streptokokken die Wirkung des Diphtherieantitoxins gegenüber den Diphtheriebacillen und ihrem Toxin nicht behindert. So gelangt Funck in Brüssel zu dem Schluß, daß bei Meerschweinchen gleichzeitige Injektion von Streptokokken und Löffler'schen Bacillen wohl eine gesteigerte Giftbildung der letzteren zur Folge hat, daß aber eine entsprechende Steigerung der Diphtherieantitoxingabe gleichwohl imstande sei, den Tod der Tiere zu verhüten.

Andererseits scheint die Ansicht, daß das Diphtherieantitoxin auch gegenüber den Streptokokken einen gewissen Schutz verleiht, in einer Beobachtung Marmorek's eine Stütze zu finden. Er fand, daß mehrere Pferde, welche von Roux gegen Diphtherie immunisiert waren, sich gegen Streptokokkeninfektion außerordentlich tolerant zeigten. Dies steht allerdings im Gegensatze zu der Behauptung Emmerich's, welcher angiebt, daß mit Diphtherieantitoxin behandelte Tiere leichter einer Infektion mit Staphylokokken und Streptokokken erliegen.

Die bakteriologischen Untersuchungen bei Diphtheriekranken lehren, daß Streptokokken bei der überwiegenden Mehrzahl derselben sich finden; welche Rolle sie im Einzelfalle spielen, ist nicht sicher zu sagen. Es ist möglich, daß sie die Giftbildung der Diphtheriebacillen steigern, es kann aber die schädigende Wirkung derselben auch darin bestehen, daß sie ähnlich wie vorausgegangene Krankheiten oder andere schädigende Momente die Widerstandskraft des Organismus gegenüber dem Diphtheriegift herabsetzen, die Funktion

seiner natürlichen Schutzvorrichtungen beeinträchtigen. Die vielfachen klinischen Erfahrungen zeigen, daß die von EMMERICH auf Grund seiner Tierexperimente ausgesprochene Ansicht, das Diphtherieheilserum könne bei Anwesenheit von Streptokokken schaden, unbegründet ist, und muß man eher CONCETTI beistimmen, welcher im Gegenteil bei solchen Mischinfektionen die Anwendung ausgiebigerer Dosen von Diphtherieheilserum empfiehlt, um die geschwächten Zellen mehr zu stimulieren. In diesem Sinne sprechen besonders auch die guten Erfolge RANKE's bei septischer Diphtherie. Wenn also auch die Serumwirkung insofern keine unbegrenzte ist, als sie nicht in jedem Stadium der Krankheit den Tod zu verhüten vermag, so ist sein Wirkungskreis doch ein sehr großer, da alle Formen der Diphtherie, bei welchen LÖFFLER'sche Bacillen als Krankheitserreger für sich allein oder im Verein mit anderen Mikroben in Betracht kommen, durch die Seruminjektionen mehr weniger günstig beeinflußt werden. Das Maß der Beinflussung hängt wesentlich ab von der Dauer und Ausbreitung des Krankheitsprozesses bezw. von dem Zeitpunkte, in welchem die Serumbehandlung eingeleitet wird. Frühzeitige Serumanwendung am 1. und 2., zumeist auch noch am 3. Tage der Erkrankung, gewährleistet fast sicheren Erfolg. Sehr seltene Ausnahmen mag es geben, es sind das Fälle, wo entweder ungewöhnliche Virulenz der Diphtheriebacillen oder große Disposition bezw. absoluter Mangel der natürlichen Schutzorgane zu rascher und hochgradiger Allgemeinvergiftung führt.

Es kontraindiziert daher weder die Mischinfektion noch das Vorhandensein von Komplikationen die Anwendung des Serums, dasselbe kann auch bei Erkrankungen in vorgerückten Stadien noch unverhoffte Heilung herbeiführen, so in Fällen von Croup descendens nach der Tracheotomie u. s. w. Da aber die Aussichten bei frühzeitiger Anwendung bei weitem günstigere sind, so empfiehlt es sich, unter allen Umständen rasch zu handeln und nicht erst abzuwarten, ob der Fall sich zu einem ernsteren ausgestalten werde. Auch scheinbar leichte Diphtheriefälle können später gefahrdrohend werden, so namentlich durch Uebergreifen des Prozesses auf den Larynx, welches nicht selten erst nach mehrtägigem Bestande der Rachenaffektion stattfindet. Es kann andererseits nicht schaden, wenn man bei einem Patienten gleich im Beginn der Krankheit injiziert, wo etwa die Diagnose der echten Diphtherie noch zweifelhaft ist. Da die bakteriologische Untersuchung außerhalb der Krankenhäuser oft genug nicht vorgenommen werden kann oder sich doch sehr verzögert, so sind gelegentliche Verwechselungen mit sogenannten diphtheroiden Anginen nicht immer zu vermeiden. Der Verlauf der letzteren bleibt durch die Injektion unbeeinflußt, aber man kann den kleinen Eingriff, der dann etwa nicht notwendig war, immerhin verantworten, wenn einigermaßen begründeter Verdacht auf echte Diphtherie vorliegt. Bedenken könnten nur bestehen im Hinblick auf etwa eintretende unangenehme Nebenwirkungen, wie Serumexantheme u. s. w. Mit der Verbesserung der Darstellungsmethode bezw. mit der Ermöglichung der allgemeinen Anwendung eines hochwertigen und keine derartigen Nebenwirkungen veranlassenden Serums werden auch die Bedenken gegen die Frühinjektionen vollständig gegenstandslos.

Auch die seltenen Lokalisationen der Diphtherie auf der Schleim-

haut der Conjunctiva, der Vulva u. s. w. erfahren nach den vorliegenden Berichten eine günstige Beeinflussung. Von der Wirkung des BEHRING'schen Serums bei den Vulvardiphtherien, die in unserer Anstalt früher meist eine schlechte Prognose boten, habe ich selbst einen günstigen Eindruck erfahren.

EWETZKY in Moskau hat, angeregt durch eigene sehr gute Erfolge der Serumanwendung bei Conjunctivaldiphtherie, die bisher bekannt gewordenen Fälle zusammengestellt, wobei er die Arbeiten von COPPEY und FUNK verwertet. Nach Ausscheidung von 6 Fällen, wo bakteriologisch keine Diphtheriebacillen nachgewiesen werden konnten, resultieren 23 zum Teil sehr schwere Fälle, von welchen 21 in sehr wirksamer Weise durch die Seruminjektionen beeinflußt wurden. Mir selbst sind 3 Fälle aus dem Stephanshospitale in Reichenberg bekannt, die alle binnen 5—6 Tagen sehr prompt abheilten.

EWETZKY spricht mit Rücksicht auf eigene Erfahrungen und die in der Litteratur verzeichneten Beobachtungen seine volle Ueberzeugung aus, daß kein lokales Mittel so energisch wirkt und so rasch die diphtherische Affektion der Conjunctiva zur Sistierung bringt, wie gerade die Injektion von Heilserum. „Wer das schwere Bild der Augendiphtherie zu beobachten Gelegenheit gehabt und für die Intaktheit des Auges täglich fürchtete, der wird — sagt EWETZKY — nicht so bald die Freude und die innere Genugthuung bei der raschen Umwandlung der gefährlichen Krankheit in eine unschädliche Conjunctivitis vergessen.“

GREEFF bringt neuerdings eine Zusammenstellung von 42 Fällen, wobei die meisten oder alle Fälle EWETZKY's mitgezählt sein dürften; 38 davon wurden in kurzer Zeit geheilt und befanden sich darunter auch mehrere Fälle von schwerer Diphtherie der Conjnnctiva, bei welchen nach aller Erfahrung früher auch die sorgfältigste Behandlung stets machtlos war. GEEEFF konstatiert den guten Erfolg der Serumtherapie bei diesen Affektionen, rät jedoch, die lokale Behandlung dabei nicht aufzugeben, sondern mit der Serumbehandlung zu verbinden, denn es sei zu bedenken, daß in den späteren Stadien des Prozesses, wo sich erst die Hornhautaffektionen einzustellen pflegen, neben den LÖFFLER-Bacillen stets viele Eiterkokken vorhanden sind, deren deletäre Wirkung durch das Serum nicht beeinflußt werde. Bei Fällen von Pseudodiphtherie der Conjunctiva, hervorgerufen durch Staphylokokken, Pneumokokken oder andere, trat eine günstige Wirkung des Heilserums nicht hervor.

Die prophylaktischen Injektionen zum Zwecke der Immunisierung.

Die Erörterung der Grenzen der Serumwirkung führt naturgemäß zu der Frage über den Wert der prophylaktischen Seruminjektion. BEHRING hat bekanntlich in Aussicht gestellt, daß es gelingen werde, durch ausgedehnte Anwendung der prophylaktischen Immunisierung bei allen der Ansteckungsgefahr ausgesetzten Kindern die Zahl der Erkrankungen an Diphtherie ganz bedeutend zu reduzieren. Doch sind bezüglich der prophylaktischen Wirkung des Serums bald allerlei Zweifel rege geworden. Die Aus-

sicht auf eine länger dauernde Immunisierung gegen Diphtherie erscheint schon dadurch bedeutend herabgemindert, daß auch das Ueberstehen einer diphtherischen Erkrankung nicht gegen eine neuerliche Erkrankung schützt, wenigstens nicht in dem Maße, wie dies bei anderen Infektionskrankheiten der Fall ist. Auch war von vornherein anzunehmen, daß bei einer „passiven Immunisierung" die etwa zu erreichende Schutzwirkung nur von kurzer Dauer sein dürfte. So äußert sich KOSSEL dahin, daß das Antitoxin nach ca. 8—14 Tagen wieder ausgeschieden werde. LOOS berichtet, daß daß Blut eines 3-jährigen idiotischen Kindes, welches bislang nur sehr geringe antitoxische Eigenschaften gezeigt hatte, nach Injektion von 2000 Antitoxineinheiten selbst todverhütende Fähigkeit besaß. Dagegen war bei prophylaktischen Injektionen gesunder Kinder in Dosen von 150 A. E. eine wesentliche Aenderung des Blutes nicht zu beobachten. LOOS schließt daraus, daß der Schutz prophylaktischer Impfungen kein sehr wirksamer und kein sehr dauernder sein dürfte. Letzteres, nämlich die verhältnismäßig kurze Dauer des etwa erzieltes Schutzes, wird ziemlich allgemein zugegeben, da mancherlei praktische Erfahrungen dafür sprechen. BEHRING hat sich auch mit Rücksicht auf vielfache Mißerfolge veranlaßt gesehen, statt der früher zur prophylaktischen Injektion empfohlenen kleinen Antitoxinmengen bedeutend größere für nötig zu erklären, und wird man in der That gut thun, nicht weniger als 200—300 A. E. hierzu zu verwenden. Die Erhöhung der Immunisierungsdosis bereitet gegenwärtig keinerlei Schwierigkeiten mehr, wo diese Dosis in $^1/_2$ ccm Serum enthalten ist und mittels einer guten PRAVAZ'schen Spritze injiziert werden kann. Nach BEHRING's neuerlichen Mitteilungen ist es gelungen, das Diphtherieantitoxin in trockener Form darzustellen; dieses ist in seinem Antitoxinwert unbegrenzt lange haltbar, es enthält weder Karbolsäure noch sonst irgend ein Konservierungsmittel und ist in verschlossenen Gefäßen trotzdem vor jeder Verderbnis durch Mikroorganismen geschützt. Von diesen Präparaten enthält 1 g mindestens 5000 A. E. Zur prophylaktischen Immunisierung soll dann etwa $^1/_{40}$ g in 2,5 Wasser gelöst eingespritzt werden und die Injektion einer solchen 100fachen wäßrigen Verdünnung keine anderen Nebenwirkungen haben als Injektion von reinem Wasser.

Für die Beurteilung der Wirkung prophylaktischer Injektionen fehlt eine sichere Basis insofern, als sich nicht ohne weiteres bestimmen läßt, wie viele von den einer Ansteckungsgefahr ausgesetzten Kindern thatsächlich erkrankt wären ohne Immunisierung. Wie schon früher ausgeführt worden, besitzen nicht nur Erwachsene, sondern auch zahlreiche Kinder eine relative Immunität gegen Diphtherie; dafür sprechen die Arbeiten und statistischen Untersuchungen von FLÜGGE, FEER, HILBERT, K. MÜLLER, WASSERMANN, GOTTSTEIN u. a. Demgemäß sind die Urteile der Autoren über die praktischen Erfolge ziemlich reserviert.

HEUBNER schloß aus seinen früheren Erfahrungen bei 64 im Krankenhause wegen eingeschleppter Diphtherie immunisierten Kindern, daß die Dauer der Schutzwirkung, wenn sie überhaupt vorhanden sei, nur eine kurze, auf wenige Wochen sich erstreckende sein könne. Von den 64 immunisierten Kindern erkrankten 2 nach 5 bezw. 7 Wochen.

Neuestens äußert sich HEUBNER, es seien auf seiner Klinik zahl-

reiche, erst zu veröffentlichende experimentelle Belege dafür gesammelt worden, daß der menschliche Organismus durch Einverleibung des Diphtherieantititoxins auf eine bestimmte Zeit Immunität gegen das Diphtherietoxin erhält. LÖHR, welcher jüngst über die Immunisierungsversuche auf HEUBNER's Klinik berichtet, zieht das Facit, daß die erzielten Resultate durchaus ermutigende seien und direkt auffordern, dieselben an größeren Kliniken resp. Anstalten, bei welchen ähnliche Infektionen wie in der Charité häufiger beobachtet werden, fortzuführen. LÖHR's Bericht bezieht sich auf 460 Immunisierungen, wovon 254 auf der Hauptstation, die übrigen auf dem Masern- und Scharlachpavillon. Es wurden meist 200—250 A. E. angewendet, und wurden manche Kinder wiederholt prophylaktisch immunisiert. Der Einfluß der Immunisierungen zeigte sich darin, daß die in einem bestimmten Saale der Hauptstation sehr häufig auftretenden Hausinfektionen deutlich abnahmen, und nur nicht immunisierte erkrankten oder solche, welche frühestens vor 21 Tagen immunisiert waren. Als besonders auffällig bezeichnet LÖHR die Erfahrungen auf der Masernabteilung, wo seit Einführung der allgemeinen Immunisierung der Eingebrachten kein Kind mehr nachträglich sekundären Croup bekam (von 99 Fällen).

Er empfiehlt, auch bei Isolierung bezw. Entfernung diphtheriekranker Kinder aus dem Hause die Geschwister derselben prophylaktisch zu immunisieren, da jedoch die erzielte Immunisierung nur von vorübergehender Dauer sei, so wäre dieselbe eventuell zu wiederholen, wenn das geheilte Kind nach Ablauf von 2—3 Wochen wieder mit den Geschwistern zusammenkommt. Von Interesse sind die auf HEUBNER's Klinik gemachten Beobachtungen über die Frage der schädlichen Nebenwirkungen bei den prophylaktischen Einspritzungen. LÖHR führt aus, daß, obgleich die immunisierten Kinder größtenteils zu den elendesten und schwächlichsten gehörten, gleichwohl niemals der geringste schädliche Einfluß auf den Verlauf der bestehenden Krankheit sich ergab. Er hebt dies besonders in Betreff von 6 an Nephritis leidenden Kindern auf der Hauptstation hervor; auch in der Scharlachabteilung ist 7 mal bei ganz frischer hämorrhagischer Nephritis immunisiert worden, sämtliche Fälle sind glatt abgeheilt, in Fällen nach eben abgelaufener Nephritis kam es niemals zu Recidiven. Die Serumexantheme ließen sich jedoch auch bei kleinen Serumdosen nicht vollständig vermeiden; es zeigten von 117 Kindern, denen nur 1 ccm eingespritzt wurde, 5 = 4,27 Proz. Exantheme, und bekamen solche von allen 460 im Ganzen 20 = 4,34 Proz. Doch traten sie ungleich seltener auf, denn bei voller Heildosis berechnet LÖHR die Häufigkeit der Serumexantheme in der Charité auf fast 17 Proz. Gelenkschmerzen oder gar Schwellungen kamen nicht vor, nur geringe Temperatursteigerungen und 3 mal kleinere Abscesse.

HILBERT und SCHOBER in Königsberg fassen ihre poliklinischen Erfahrungen über prophylaktische Injektionen dahin zusammen, daß dieselben bei Anwendung von 300 A. E. imstande sind, diphtheriebedrohten Kindern einen genügenden Impfschutz zu verleihen. SCHOBER hat diesbezüglich folgende Berechnung angestellt. Bei den Immunisierten kamen auf 187 Hausstände 24 Sekundärerkrankungen, d. h. auf jede Familie 0,13, bei den nicht Immunisierten in Königsberg und der Poliklinik zusammen 430 Sekundärinfektionen auf 268 Haus-

stände, d. i. 1,6 pro Familie. Die Schutzimpfung hätte sonach die Anzahl der Sekundärinfektionen auf den 16. Teil herabgedrückt. HILBERT, welcher selbst hervorhebt, daß die dieser Berechnung zu Grunde liegende Annahme einer gleichen Anzahl von diphtheriebedrohten Individuen in den einzelnen Familien durchaus willkürlich sei, meint indes, der Fehler gleiche sich aus bei einer großen Zahl von Hausständen.

Günstig lautet auch der Bericht von A. M. THOMAS, welcher eine im Kinderspital seit Monaten bestehende Hausepidemie nach Immunisierung sämtlicher Insassen der Anstalt mit einem Schlage aufhören sah.

BAGINSKY hält es unter Hinweis auf die Thatsache, daß das Ueberstehen der Diphtherie gegen eine zweite Erkrankung nicht schützt, a priori für ausgeschlossen, eine volle Immunisierung wie durch Vaccination gegen Variola zu erreichen. Doch lehre die Erfahrung, daß bei wiederholten Erkrankungen an Diphtherie die 2. Erkrankung nicht schwer zu sein pflegt. Es ließe sich also erwarten, daß ein Schutz in dem Sinne erreichbar wäre, daß eine etwa einsetzende Diphtherieerkrankung gemildert wird. Er empfiehlt daher die prophylaktischen Injektionen, hält sich jedoch nicht für berechtigt, ein definitives Urteil abzugeben. Seine Erfahrungen beziehen sich auf 102 Immunisierungen. Ueber günstige Erfahrungen berichtet auch v. WIEDERHOFER. Aus einer von G. POIX angeführten statistischen Berechnung von KRASNOBAËFF geht hervor, daß von 344 (in verschiedenen Hospitälern Frankreichs, Deutschlands und Rußlands) prophylaktisch Injizierten 7, also ca. 2 Proz. nachträglich erkrankten, ein Verhältnis, welches in den Spitälern Rußlands auch bei nicht injizierten Kindern sich finden soll. Auf 1965 Präventivinjektionen (aus der Litteratur der verschiedensten Länder zusammengestellt) kamen 42 Diphtherieerkrankungen = 1,7 Proz.

Ich selbst hatte keine Gelegenheit, im Hospital Erfahrungen hierüber zu machen, da wir von Hausinfektionen bezüglich der Diphtherie fast gänzlich verschont blieben; außerhalb der Anstalt habe ich vorerst aus äußeren Gründen von prophylaktischen Immunisierungsversuchen Abstand genommen.

Ein Urteil über den durch dieses Verfahren möglicherweise zu erreichenden Nutzen kann nur auf Grund von sehr großen Zahlen gewonnen werden. Ist man einmal mit der Herstellung des antitoxischen Serums so weit, daß unangenehme Nebenwirkungen von einiger Bedeutung sicher ausgeschlossen bleiben — und es scheint, wir sind jetzt nahe daran — so wird man die erforderlichen großen Beobachtungsreihen auch leichter beschaffen können; bis jetzt haben meiner Erfahrung nach weniger theoretische Erwägungen, wie z. B. das Eintreten von Diphtherierecidiven bei Serumfällen, diesbezüglich ein Hindernis abgegeben als die Befürchtung, ein gesundes Kind ohne zwingende Notwendigkeit vielleicht für einige Tage krank zu machen.

Die Gewinnung und die staatliche Kontrolle des Diphtherieheilserums.

Ueber die Herstellung des antitoxischen Serums gegen Diphtherie berichtet DIEUDONNÉ, Assistenzarzt im Kaiserlichen Gesundheitsamte,

folgendes: Die Serum spendenden Tiere, jetzt fast ausschließlich Pferde, werden zuerst mit abgeschwächten Bakteriengiften vorbehandelt, um die primäre Immunisierung, die Grundimmunität zu erzielen. Dazu giebt es verschiedene Methoden, welche alle darauf hinausgehen, daß den Tieren zuerst abgeschwächte Bakterienkulturen oder kleinere Mengen Diphtheriegift einverleibt werden. Es handelt sich darum, für eine bestimmte Tierart die richtige Anfangsdosis des Diphtheriegiftes herauszubekommen, dann hat man nur systematisch in bestimmten Intervallen die Dosis zu steigern, um zu den höchsten Immunitätsgraden zu gelangen. Das aus dem Blute der immunisierten Tiere gewonnene klare Serum wird behufs Konservierung mit 0,5-proz. Karbolsäure (Höchst a. M.) oder 0,4 Proz. Trikresol versetzt. Es soll in 1 ccm mindestens 100 A. E. besitzen. Die Wertbestimmung findet, wie schon eingangs erwähnt wurde, in der Art statt, daß man das 10fache Multiplum der Dosis letalis eines auf seine Konstanz geprüften Diphtheriegiftes, des sog. Testgiftes, mit verschieden abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums mischt und dieses Gemisch sodann Meerschweinchen subkutan injiziert.

Den im Jahre 1895 erschienenen französischen Publikationen über die Serumtherapie der Diphtherie ist zu entnehmen, daß die in Frankreich üblichen Methoden der Serumgewinnung (nach Roux, Vaillard u. s. w.) ganz analog sind dem Behring-Ehrlich'schen Verfahren. Es werden auch Pferde benutzt, nach Gillet häufig Fiakerpferde im Alter von 6—8 Jahren und guter Gesundheit, wobei jedoch äußere Schäden, wie etwa an den Beinen, nicht in Betracht kommen. Zur Sicherung gegen Rotz wird ihnen eine Malleïninjektion gemacht. Die Wertbestimmung des französischen Serums geschieht nach einer anderen Methode, die weniger genau ist als die Behring-Ehrligh'sche. Es sind daher bezüglich der in Anwendung kommenden Antitoxinmengen auch nur annähernde Vergleiche möglich. Gillet giebt an, der Immunisierungswert des gewonnenen Serums sei meist 50 000—100 000, d. h. zur Paralysierung von 0,5 ccm Diphtheriegift genügt die Injektion einer Serummenge, welche dem 50 000. bezw. 100 000. Teil des Körpergewichtes des Tieres entspricht. Das Serum von dem aus der Jugularvene entnommenen Blute wird in Fläschchen aufbewahrt, deren jedes ein Stück Kampfer enthält. Die Notwendigkeit einer staatlichen Kontrolle des Diphtherieheilserums bedarf keiner besonderen Begründung, dieselbe wird allseitig anerkannt, und sind in mehreren Staaten auch bereits dementsprechende Maßnahmen getroffen worden. So wurde in Berlin in Verbindung mit dem preußischen Institut für Infektionskrankheiten eine staatliche Kontrollstation zur Prüfung des Diphtherieheilserums eingerichtet. Durch Erlaß des preußischen Kultusministers vom 25. Februar 1895 wurde bestimmt, daß vom 1. April des genannten Jahres ab nur noch mit dem staatlichen Prüfungszeugnis versehenes Serum in den Apotheken feilgehalten werden darf und nur gegen ärztliches Recept verabfolgt werden kann. Durch die Kontrollstation soll der Vertrieb sowohl minderwertiger als auch fehlerhafter Zubereitungen des Mittels verhütet werden. Die Einrichtung dieser Kontrollstation, wie sie Prof. Ehrlich schildert, dürfte allen zu stellenden Anforderungen entsprechen.

Das Serum wird der Station durch Vermittelung eines von der Regierung dazu bestellten Beamten übersandt. Aus dem gut durch-

geschüttelten Sammelgefäß, welches meist 5—10 l Serum enthält, entnimmt der Beamte 5—10 Fläschchen und schickt dieselben unter einer bestimmten Kontrollnummer an die Station ein. Das Stammgefäß wird sodann plombiert und bis zum Eintreffen der Antwort an einem kühlen, dunkeln Orte unter Verschluß aufbewahrt.

Fällt die Antwort günstig aus, so wird das Gefäß von dem Beamten eröffnet und unter seiner Aufsicht die Abfüllung in Fläschchen sowie deren Plombierung und Etiquettierung für den Versand ausgeführt.

Die Prüfung der eingesandten Proben in der Kontrollstation erfolgt durch 2 bakteriologisch geschulte Assistenten, welche gleichzeitig und unabhängig voneinander arbeiten. Stimmen die Ergebnisse nicht überein, so muß die Prüfung von beiden Assistenten wiederholt werden. Bei nochmaliger Differenz ist die Untersuchung in Gegenwart des Direktors zu wiederholen.

Die Prüfung bezieht sich auf die Unschädlichkeit und den Wirkungswert des Serums. Als unschädlich gilt die Lösung, wenn sie vollständig klar ist oder höchstens einen geringen Bodensatz enthält, als keimfrei befunden wird und nicht mehr als 0,5 Proz. Karbol oder Kresol enthält. Das Serum, dessen Wertbestimmung mittelst der erwähnten Mischungsmethode von Testgift und Serum unter Heranziehung des Tierversuches geschieht, muß mindestens 100 I. E. in 1 ccm besitzen; um diesbezüglichen Täuschungen zu begegnen, müssen regelmäßig wiederholte Toxitätsbestimmungen mit dem Testgift vorgenommen werden. Bei genauer Beobachtuag aller Kautelen (so auch Wahl von gleichgroßen Tieren u. s. w.) arbeitet die Methode nahezu so genau wie eine chemische Titration.

Von jeder zur Prüfung gelangten und mit staatlichem Prüfungszeichen ausgestatteten Nummer wird eine entsprechende Anzahl Fläschchen zurückbehalten, welche in zweimonatlichen Zwischenräumen nachgeprüft werden. Falls der Wirkungswert über 10 Proz. gesunken ist oder sonstige nachteilige Veränderung hierbei festgestellt wird, hat die Kontrollstation Mitteilung zu machen, damit die etwa noch im Handel befindlichen Fläschchen der betreffenden Nummer zur Einziehung gebracht werden können. Ehrlich bemerkt, daß während der beiden ersten Monate nach Einführung dieser Kontrolle von 37 eingesandten Serumnummern 9 wegen Minderwertigkeit zurückgewiesen werden mußten und daß auch späterhin über ministerielle Verfügung die Einziehung einzelner Nummern wegen der im Laufe der Zeit eingetretenen Verminderung an I. E. erfolgt ist. Es kommen auf diese Weise in Deutschland am Krankenbette nur mustergiltige Präparate zur Verwendung. Ganz abgesehen von der Möglichkeit einer Verderbnis des Serums durch unzweckmäßige Behandlung und Aufbewahrung erscheint nach den von Ehrlich mitgeteilten Erfahrungen über die Verminderung seines Wirkungswertes eine solche in regelmäßigen Zeiträumen stattfindende Prüfung ganz unerläßlich, will man es nicht darauf ankommen lassen, daß der Zufall darüber entscheidet, ob ein Kranker vollwertiges oder in seiner Wirksamkeit mehr weniger reduziertes Heilserum erhält. So mancher Mißerfolg, namentlich im Beginn der Serumperiode, kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden. Wenn es auch richtig zu sein scheint, daß das Serum bei entsprechender Aufbewahrung monatelang seine Wirksamkeit behält, wie dies angegeben wurde, so haben

gerade die Nachprüfungen der preußischen Kontrollstation gezeigt, daß dies nicht immer zutrifft. Wie oft habe ich es erlebt, daß in der privaten Praxis aus Apotheken bezogenes Serum zur Verwendung gelangt war, dessen Alter sich nach dem auf dem Fläschchen verzeichneten Datum auf nahezu ein Jahr berechnen ließ. Auch das unter Leitung von Prof. R. PALTAUF stehende staatliche Institut in Wien hat den Austausch von lang gelagertem Serum eingeführt.

Die Vornahme der Injektionen und die Dosierung des Serums.

Die Vornahme der kleinen Operation erschien früher nur dadurch etwas unbequem, daß verhältnismäßig große Mengen Flüssigkeit, 10 ccm und mehr, auf einmal injiziert werden mußten. Von BEHRING, BOER, KOSSEL, HEUBNER u. a. wurde hierzu die KOCH'sche Ballonspritze empfohlen, dieselbe bot jedoch mancherlei Unzukömmlichkeiten, besonders in der Hauspraxis, und war jedenfalls die Handhabung derselben den praktischen Aerzten nicht so geläufig wie jene der nach Art der PRAVAZ'schen hergestellten Spritzen. Zur besseren Handhabung empfahl v. WIDERHOFER eine Modifikation der KOCH-schen Spritze, welche im wesentlichen darin bestand, daß das Glasstück derselben abgebogen wurde.

Mir hat sich die auch von BAGINSKY empfohlene ARONSON'sche Spritze, die ganz nach Art der PRAVAZ'schen gearbeitet ist, als sehr handlich erwiesen, und hat dieselbe auch sonst vielfach Eingang gefunden. Sie ist mit einem Asbestkolben versehen, welcher durch 2 mittels Schraubenstiels verschiebbare Linoleumplatten jederzeit gedichtet werden kann. Der Kolben bewegt sich in einem gut gearbeiteten Glascylinder, derselbe befindet sich in einer Metallhülse, ist aus derselben leicht entfernbar und ebenso wie die Hülse in kochendem Wasser sterilisierbar.

Man kann auch (nach HEUBNER) die ganze Spritze in 1-proz. Sodalösung auskochen. Nach BAGINSKY genügt es, bei großer Sorgfalt in der Handhabung die Spritze jedesmal vor dem Gebrauch mit absolutem Alkohol und heißem Wasser auszuspritzen, dagegen muß die Kanüle jedesmal vor dem Gebrauche ausgekocht werden.

Am besten ist es, wie auch BAGINSKY empfiehlt, die Spritze in $^1/_2$—1-proz. Karbollösung in geschlossenem Glase aufzubewahren, um sie stets aseptisch zu erhalten. Während es früher nötig war, eine mindestens 10 ccm fassende Spritze zu verwenden, genügt jetzt eine solche von bedeutend geringerem Fassungsraum, da das einzuspritzende Flüssigkeitsquantum auch bei Verwendung der gewöhnlichen Serumsorten aus Höchst kaum 5 ccm beträgt und bei Anwendung des allerdings noch etwas kostspieligen, hochwertigen Serums die einfache Heildosis in 1 ccm enthalten ist. Bei der ganzen Prozedur ist strenge Asepsis zu beobachten, die Hände des Arztes sind gründlich zu desinfizieren, die Hautstelle, wo der Einstich gemacht werden soll, wird mit Seife und Aether abgerieben. Nachdem man die Spritze gefüllt hat durch Aufziehen der Flüssigkeit entweder direkt aus dem Fläschchen oder aus einer sterilisierten Glasschale, muß sorgfältig alle Luft ausgetrieben werden, sodann erhebt man mit den Fingern der linken Hand eine Hautfalte und sticht tief in das Unterhautzellgewebe ein, jedoch nicht zu tief, also nicht etwa in die Muskulatur; auch das Anstechen von Hautvenen soll vermieden werden.

Baginsky ist, wie schon erwähnt, geneigt, dem tiefen Einstechen in die Muskulatur das allerdings sehr seltene Entstehen von Abscessen zuzuschreiben. Fehler gegen die Asepsis dürften eine noch wichtigere Rolle hierbei spielen. Es ist nicht ratsam, nach geschehener Einspritzung die leichte Vorwölbung, welche die Serumanhäufung im Unterhautzellgewebe veranlaßt, wegzumassieren; die Resorption erfolgt sehr rasch, und die leichte Anschwellung pflegt bald zu schwinden. Als Einstichstelle wird besonders die Außenseite des Oberschenkels, die Gegend der Hypochondrien und die Infraklavikulargegend empfohlen; für den Effekt ist die Wahl der Einstichstelle ohne Belang. Die kleine Stichöffnung, aus welcher manchmal ein Blutstropfen oder auch etwas Serum hervorsickert, wird am besten mit Jodoformkollodium verschlossen, ein besonderer Verband ist überflüssig. Heubner empfiehlt hierzu amerikanisches Gummielasticumpflaster, Gillet einfaches Bedecken mit hydrophiler Watte.

Die Dosierung. Die jetzt übliche Dosierung des Serums konnte eigentlich nur empirisch festgestellt werden, da es, wie Soltmann bemerkt, nicht angeht, „sie einfach nach Zahlenwerten vom Körpergewichte des Meerschweinchens in arithmetischer Progression nach Immunitätseinheiten auf das Kilo Mensch zu übertragen“. Es lassen sich diesbezüglich nur beiläufige Direktiven geben, und ist es immer ratsam, eher etwas mehr als nötig zu geben, da hierbei kein Schaden gestiftet wird, während ein zu Wenig Mißerfolge verschulden kann. Selbst Soltmann, der anfangs wegen des Karbolzusatzes Bedenken äußerte, hat im Hinblick auf die bedeutende Verminderung der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge, welche die Herstellung hochwertigen Serums ermöglichte, diese Bedenken fallen gelassen und sagt, es sei ihm klar, daß früher durchschnittlich zu wenig A. E. gegeben wurden.

Ich pflege so zu verfahren, daß ich bei frischen Fällen vom 1. und 2. Tage 600 A. E. (Behring's einfache Heildosis), wenn die Kinder über 10 Jahre alt sind, auch bei leichteren Fällen 1000 A. E. verwende. Je nach dem Verlaufe wird die Injektion wiederholt, oft genügt eine Dosis. Sind jedoch Erscheinungen von Larynxaffektion vorhanden oder ist der Fall mehr vorgeschritten, so wird unter allen Umständen, auch bei kleinen Kindern, sofort eine Injektion von 1000 A. E. gemacht und diese gewöhnlich vor Ablauf der nächsten 24 Stunden, oft schon nach 12, ja nach 6 Stunden, wiederholt, eventuell noch eine 3. Einspritzung gemacht. Ueber eine Gesamtdosis von 2000—3000 A.E. bin ich selten hinausgegangen.

Baginsky rät, bei älteren Kindern und schweren Fällen von vornherein 3000 A.E. zu geben, und ist er mitunter bis 4000 A. E. und darüber gestiegen. Er giebt zu, daß in den schwersten Fällen das auch nichts mehr nütze.

Die Anwendung der großen Dosen ist jetzt freilich, wie schon erwähnt, wesentlich erleichtert; so sind bei hochwertigem Serum in etwa 3 ccm 1500 A. E. und in der von den Höchster Farbwerken sub No. VI E angeführten Sorte 3000 A. E. in 5 ccm enthalten. Die damit injizierte Karbolmenge beträgt 0,015 bis höchstens 0,025, hat also gar keine Bedeutung.

Außer den Höchster Farbwerken wird auch von der chemischen Fabrik vorm. E. Schering in Berlin staatlich geprüftes, hochwertiges

Serum unter ARONSON's Leitung dargestellt, welches den gleichen Antitoxingehalt aufweist, nämlich 500 A. E. in 1 ccm.

Das Serum aus dem staatlichen Institut in Wien enthält in seinen hochwertigen Sorten bis zu 2000 A. E. in 3—5 ccm.

Die französischen Fabrikate dürften jetzt auch schon verbessert sein; im Jahre 1895 berechnete BAGINSKY die von ROUX'schem Serum zur Injektion von 1000 A. E. erforderliche Menge auf 20 ccm. GILLET führt als Einzeldosis bezw. Initialdosis 10—20 ccm für Kinder und 30—40 ccm für Erwachsene an.

Die Frage der Lokalbehandlung neben den Seruminjektionen.

Im I. Bande dieses Handbuches wurden nachfolgende Aufgaben für die Behandlung der Diphtherie aufgestellt: 1) Verhütung der Infektion; 2) Vernichtung der auf der Schleimhautoberfläche angesiedelten Diphtheriebacillen; 3) Wegschaffung und Unschädlichmachung des von ihnen produzierten Giftes sowie Bekämpfung der sekundären septischen Infektion; 4) bei Diphtherie der Luftwege die Beseitigung des durch die Membranen gesetzten Respirationshindernisses.

Durch die Serumbehandlung werden die sub 1 und 2 genannten Aufgaben betreffend die Verhütung der Infektion und die Vernichtung der Diphtheriebacillen nicht berührt, dagegen den sub 3 und 4 aufgeführten Indikationen insofern entsprochen, als es nach den gemachten Erfahrungen hierbei gelingt, das Diphtheriegift innerhalb gewisser Grenzen für den Organismus unschädlich zu machen und auch das Uebergreifen des diphtherischen Prozesses auf die Luftwege zu verhüten, ferner die bereits entwickelte Larynxdiphtherie günstig zu beeinflussen.

Es ist vielfach die Frage ventiliert worden, inwiefern durch die Einführung der Seruminjektionen die bisher üblichen therapeutischen Maßnahmen überflüssig geworden sind, insbesondere, ob die lokale und arzneiliche Behandlung nunmehr vollständig wegzulassen oder zu modifizieren sei.

Es kann keinem Zweifel unterliegen und herrscht darüber völlige Uebereinstimmung, daß auch bei Serumanwendung alle zur Verhütung der Infektion bislang als nötig erachteten prophylaktischen Vorkehrungen durchaus aufrecht zu erhalten sind; denn durch diese Behandlung werden die Diphtheriebacillen selbst nicht abgetötet, sie behalten ihre Virulenz und können noch geraume Zeit nach Abheilung des lokalen Prozesses auf der Schleimhaut der Genesenen sich finden. Die Gefahr der Uebertragung auf gesunde Kinder besteht daher nach wie vor, ja möglicherweise gegen früher noch in gesteigertem Maße, falls etwa von jeder Desinfektion der Mundhöhle abgesehen wird.

Etwas verschieden gestalten sich die Anschauungen bezüglich der lokalen Behandlung. LÖFFLER ist gleich nach dem Bekanntwerden der Erfolge der Serumtherapie dafür eingetreten, daß die wesentlich von ihm angebahnte lokale Behandlungsmethode neben den Seruminjektionen weiter geübt werde. Er empfahl insbesondere die Pinselung der diphtherisch affizierten Schleimhautpartien mit den von ihm erprobten Lösungen von Menthol und Toluol in absolutem Alkohol, mit Zusatz von etwas Eisenchlorid oder Kresol. Er wies darauf hin, daß

durch das Serum nur die giftigen Produkte der Diphtheriebacillen unschädlich gemacht werden, während andere, die Diphtherie häufig begleitende Organismen unbeeinflußt bleiben; daher sei die Lokalbehandlung bei Mischinfektionen sowie auch bei den diphtheroiden Erkrankungen vorteilhaft und bei jeder irgendwie diphtherieverdächtigen Rachenaffektion ohne weiteres anwendbar.

Heubner teilt in seiner klinischen Studie mit, er habe in der Serumperiode eine lokale Behandlung, insbesondere lokale Desinfektionen, Pinselungen u. s. w. der Rachenteile, gänzlich gemieden, vielmehr die Kinder so viel als möglich in Ruhe gelassen. Dagegen wurde eine sehr aufmerksame symptomatische Behandlung geübt: künstliche Ernährung, hydrotherapeutisches Verfahren, ausgiebige Analepsis wurden vielfach zur Unterstützung der specifischen Behandlung mit Serum herangezogen.

Escherich übt im Spital neben der Serumtherapie auch noch die Lokalbehandlung, nämlich Sublimatpinselungen, auch schon deshalb, damit die Patienten bei der Entlassung bacillenfrei sind. Bei den schweren Fällen scheint ihm die Ausräumung der gifthaltigen Membranen und die Tötung der hier nistenden Bacillen nötig, um die Bildung und den Nachschub neuer Giftmengen zu verhüten.

Baginsky hat, obgleich er die Meinung äußert, daß der Wirkungskreis der lokalen Behandlung für den Gesamtverlauf der Krankheit nicht sehr groß sei, neben dem Serum gleichwohl seine frühere Behandlung beibehalten, um den Bacillus an Ort und Stelle möglichst unschädlich zu machen und die Resorption neuer Giftmengen zu hindern. Er perhorresciert eine energische Lokalbehandlung, und werden die desinfizierenden Mittel (Karbol, Sublimat etc.) durch Betupfen, seltener durch Spray, dann Gurgeln appliziert. Die Löfflersche Lösung hat er als zu reizend bald aufgegeben. Außerdem kam noch die Eiskravatte und Eisschlucken zur Anwendung.

Auch Soltmann, Concetti u. a. empfehlen die Beibehaltung der Lokalbehandlung.

Ich habe bis zu dem Zeitpunkte, wo das Serum zur Verfügung stand, in allen Fällen eine Lokalbehandlung geübt und dabei in den letzten Jahren teils Sublimat, teils Liquor ferri sesquichlorati verwendet. Die Lösungen wurden stets mittels Pinsels auf die diphtherisch erkrankten Schleimhautpartien aufgetragen und dabei mechanische Läsionen thunlichst vermieden. Außerdem wurden bei einigermaßen ernsten Fällen ausgiebige Irrigationen der Mundrachenhöhle in der von Concetti empfohlenen Weise etwa 3—4 mal des Tages, manchmal noch häufiger, vorgenommen, wobei als Spülflüssigkeit meist nur gekochtes Wasser zur Verwendung kam, da ich auf den ohnedies illusorischen desinfizierenden Effekt so schwacher antiseptischer Lösungen, wie sie solche Irrigationen wegen des möglichen Verschluckens erheischen, von vornherein verzichtete und nur den Zweck verfolgte, die Rachenteile von Gift und Zersetzungsprodukten durch Auswaschen möglichst frei zu machen. Die Abtötung der Diphtheriebacillen wurde durch die erwähnten Pinselungen angestrebt, welche in der Regel 2—4 mal im Tage vorgenommen wurden. Die Nachtruhe wurde durch keinerlei derartige Prozeduren gestört.

Als wir mit den Seruminjektionen begannen, wurde zunächst von jeder Lokalbehandlung Abstand genommen, um den Effekt der Injektionen an sich beurteilen zu können. Nur bei schweren Fällen kamen

die oben erwähnten Irrigationen zur Anwendung. Die Erfahrung hat nun gelehrt, daß frische, nicht weit vorgeschrittene Fälle bei ausgiebiger Seruminjektion fast ausnahmslos zur raschen Abheilung gelangen, daß weder ein Weiterschreiten des Prozesses auf den Larynx noch eine erheblichere Allgemeinintoxikation zu befürchten ist. In allen solchen Fällen ist daher jedwede Lokalbehandlung durchaus entbehrlich und habe ich sie auch definitiv fortgelassen. Das, was ich vordem in solchen Fällen mit der Lokalbehandlung glaube erreicht zu haben, namentlich die Progredienz auf die Luftwege zu verhindern, wird meiner Meinung nach durch das Serum in viel sicherer Weise erreicht und dabei auch noch die Giftwirkung paralysiert.

Die Serumbehandlung ist dabei für die kleinen Patienten nicht belästigend, oft ist mit einer Injektion alles abgethan, und die so lästige Lokalbehandlung mittels Pinselungen kann man ihnen sparen. Es giebt nicht mehr den täglichen Kampf, den Arzt und Wartepersonal bei den Pinselungen mit den sich meist heftig sträubenden Kleinen sonst zu bestehen hatten, als es noch nötig erschien, ihnen mehrmals täglich die doch recht widrig schmeckenden und ein Gefühl von starkem Brennen erzeugenden Lösungen zu applizieren. Die damit verbundene häufige Erregung der Kinder ist auch nicht ganz zu unterschätzen. Die bei Vermeidung all dieser Prozeduren mögliche Erhaltung der Gemütsruhe ist gewiß nicht ohne Einfluß auf das Allgemeinbefinden, den Appetit, und die Schonung der Kräfte der Kleinen kann auch ihrer Widerstandskraft zu gute kommen. Es ist allerdings gesagt worden, daß bei energischer Anwendung lokaler Antiseptica infolge Abtötung der Bacillen keine Giftproduktion weiterhin stattfindet und so das Serum seiner Aufgabe, die Giftwirkung zu paralysieren, eher gerecht werden kann. Das klingt ganz logisch, aber die Erfahrung lehrt, daß das Serum in solchen frischen Fällen allein genügt und es mindestens überflüssig ist, den Kleinen auch fernerhin so lästige Maßnahmen aufzubürden. Die Irrigationen der Mundrachenhöhle mit großen Mengen indifferenter oder, wenn man schon will, schwach desinfizierend wirkender Flüssigkeiten (wie Borlösungen etc.), sind im ganzen wenig belästigend und rufen meist nicht den energischen Widerstand hervor, wie die auf Abtötung der Bacillen hinzielenden energischen Prozeduren. Ich lasse daher in allen ernsteren Fällen derartige Ausspülungen möglichst ausgiebig verwenden. Bei den schweren septischen Fällen mit mißfarbigem Belag und starkem Foetor erscheinen mir die Irrigationen besonders wichtig; bei solchen habe ich mich wohl auch manchmal veranlaßt gesehen, ein oder das andere Mal die ergriffenen Rachenteile mit einem stärkeren Desinficiens auszupinseln oder (was auch Behring bei Fäulnisvorgängen empfiehlt) Kali chloricum, Jodoform u. dergl. lokal zu applizieren; ob es etwas genützt hat, vermag ich nicht zu sagen. Wenn ich sonach meine Anschauung darüber kurz zusammenfasse, ob neben der Serumanwendung eine Lokalbehandlung notwendig ist, so lautet dieselbe folgendermaßen:

In frischen, nicht vorgeschrittenen Fällen von Rachendiphtherie reicht die Serumbehandlung aus, um eine rasche Abheilung sicher herbeizuführen; in solchen Fällen erscheint eine Lokalbehandlung nicht notwendig. In ernsteren und einigermaßen größere Ausbreitung darbietenden Fällen ist nebenbei die

Einleitung einer Lokalbehandlung in Form von ausgiebigen Irrigationen der Mundrachenhöhle mit indifferenten oder schwach desinfizierenden Flüssigkeiten indiziert. Die auf Abtötung der Diphtheriebacillen hinzielenden lokaltherapeutischen Prozeduren erscheinen mir nach meinen bisherigen Erfahrungen zumeist entbehrlich. Eine energischere Lokalbehandlung könnte allenfalls in Frage kommen bei Mischinfektionen schwerer Natur.

Wenn ferner betont wurde, daß durch die Vernichtung der LÖFFLER'schen Bacillen auf der Rachenschleimhaut der diphtheriekranken Kinder überdies prophylaktische Zwecke gefördert werden sollen, so möchte ich dem entgegenhalten, daß diese letzteren auch erreicht werden können, ohne den gewiß schonungsbedürftigen Patienten die so unangenehm empfundene Applikation von stark antiseptisch bezw. baktericid wirkenden Mitteln aufbürden zu müssen.

Alle übrigen im I. Band dieses Handbuches erörterten Maßnahmen bei der Behandlung Diphtheriekranker bleiben durch die Einführung der Seruminjektionen selbstverständlieh unberührt, so insbesondere die Indikationen zur Vornahme der Intubation und Tracheotomie, zur Anwendung von Wein und arzneilichen Excitantien bei Erscheinungen von Herzschwäche oder drohender Herzlähmung u. s. w. Je mehr die Bevölkerung sich gewöhnen wird, jede diphtherieverdächtige Halsaffektion sofort zur ärztlichen Kenntnis zu bringen, so daß die Serumbehandlung in den ersten Stadien der Erkrankung eingeleitet werden kann, desto seltener werden an den Arzt die eben genannten Indikationen herantreten. Dies gilt ganz besonders vom diphtheritischen Larynxcroup, der nicht selten, bei scheinbar oder wirklich fehlender Rachenaffektion, eine unschuldige Laryngitis vortäuscht, bis oft zu spät die wahre Sachlage erkannt wird.

Litteratur.

Aaser, *Ueber Serumtherapie bei Diphtheritis, Tidskrift for den norske Laegefor*, 1896 *Januar.*

Abel, *Ueber die Schutzkraft des Blutserums von Diphtherierekonvalescenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebacillenkulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen, Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 48 *u.* 50.

Aronson, *Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie und die immunisierende Substanz des Blutserums, Berl. klin. Woch.* 1893 *No.* 25; *Die Grundlagen und Aussichten der Blutserumtherapie, Berl. Klinik* 1893 *H.* 63; *Weitere Untersuchungen über Diphtherie und das Diphtherieantitoxin, Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 15, 18, 19; *Immunisierungs- und Heilversuche bei der Diphtherie mittels Antitoxin, Wien. med. Woch.* 1894 *No.* 46—48.

Asch, *Zur Kasuistik der Heilserumexantheme, Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 51.

Auerbach, S., *Ueber einen bemerkenswerten Fall von Diphtherie, welcher mit hochwertigem Heilserum (Höchst) behandelt wurde, Centralbl. f. inn. Med.* 1896 *No.* 18.

Baginsky, A., *Zur Serumtherapie der Diphtherie, Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 52; *Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- u. Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhause in Berlin* 1895; *Lehrb. d. Kinderkrankh.* 5. *Aufl.* 1896, 268.

Behring *u.* **Kitasato**, *Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und die Tetanusimmunität bei Tieren, Dtsch. med. Woch.* 1890 *No.* 49 *u.* 50.

Behring *u* **Wernicke**, *Ueber Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr.* 12. *Bd.*

Behring, *Die Blutserumtherapie, I u. II, Thieme* 1892; *Die Geschichte der Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre, Thieme* 1893; *Zur Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum, Dtsch. med. Woch.* 1893 *No.* 23. — **B.** *mit* **Boer** *und* **Kossel**, *Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum, ibid.* 1893 *No.* 17 *u.* 18.

Behring, *Die Blutserumtherapie zur Diphtheriebehandlung des Menschen, Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 36; *Die Statistik in der Heilserumfrage, Marburg* 1895; *Leistungen und Ziele der Serumtherapie, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 38; *Antitoxintherapeutische Probleme, Fortschr. d. Med.* 1897 *No.* 1.

Bernheim, *Zur Kritik der Serumbehandlung bei Diphtherie, Ther. Mon.* 1896 *H.* 6.

Bokai, *Die Dauer der Intubation bei geheilten Diphtheriekranken vor der Serumbehandlung und jetzt, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 46.

Börger, *Ueber* 100 *mit Diphtherieheilserum behandelte Fälle von echter Diphtherie, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 52.

Brieger *u.* **Boer**, *Ueber Antitoxine und Toxine, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten* 21. *Bd.* 2. *H.*

Buchner, H., *Neue Fortschritte in der Immunitätsfrage, Münch. med. Woch.* 1894 *No.* 24 *u.* 25; *Ueber die natürlichen Hülfskräfte des Organismus gegenüber den Krankheitserregern, ibid. No.* 30; *Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmafsregeln, dieses Handb.* 1. *Bd.* 116.

Buttersack, *Immunität und Heilung im Lichte der Physiologie und Biologie, Virchow's Arch.* 142. *Bd.*

Cnyrim, *Zwei Fälle von Erkrankung nach Anwendung des Diphtherieheilserums, Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 48.

Colla, *Ein Fall von Serumexanthem, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 3.

Concetti, L., *Nuove ricerche sulla difterite in rapporto alla sieroterapia, Roma* 1895.

Cuno, F. (*aus Christ's Kinderkrankenhaus in Frankfurt a. M.*), *Zwei Jahre Diphtherieheilserumtherapie, Dtsch. med. Woch.* 1896 *No.* 52.

Dieudonné, A, *Schutzimpfung und Serumtherapie, Leipzig* 1895.

Ehrlich *u.* **Kossel**, *Ueber die Anwendung des Diphtherieantitoxins, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr.* 1894, 17. *Bd.* 3. *H.*

Ehrlich, Kossel *u.* **Wassermann**, *Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums, Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 16.

Ehrlich, *Die staatliche Kontrolle des Diphtherieheilserums, Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 20.

Escherich, *Aetiologie und Pathogenese der epidemischen Diphtherie, Wien* 1894; *Diphtherie, Croup, Serumtherapie, Wien* 1895.

d'Espine, A., *Rapport sur les cas traités à Genève par la sérothérapie etc., Revue méd. de la Suisse rom.* 1895 *April.*

Ewetzky, *Ueber die Bindehautdiphtherie und ihre Behandlung mit Heilserum, Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 31.

Feer, *Zur Diagnose der Diphtherie, Korresp. f. Schweiz. Aerzte* 1895 *No.* 21.

Fischl *u.* **v. Wunschheim**, *Ueber Schutzkörper im Blute des Neugeborenen; das Verhalten des Blutserums der Neugeborenen gegen Diphtheriebacillen und Diphtheriegift nebst kritischen Bemerkungen zur humoralen Immunitätstheorie, Prag. Zeitschr. f. Heilk.* 16. *Bd.* 1895.

Fraenkel, C., *Die ätiologische Bedeutung des Löffler'schen Bacillus, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 11.

Freund, E. *u.* **Grosz, S.**, *Ueber die Beziehungen von Albumosen zur passiven Immunisierung, Centralbl. f. inn. Med* 1896 *No.* 19

Funk, *Experimentelle Studien über die Frage der Mischinfektion bei Diphtherie, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr.* 17. *Bd.* 3. *H.*

Fürth, K., *Ueber* 100 *mit Behring's Heilserum behandelte Fälle von Diphtherie, Münch. med. Woch.* 1895 *No.* 30; *Ueber weitere* 150 *mit Behring'schem Heilserum in der medizinischen und chirurgischen Klinik zu Freiburg i. B. behandelte Diphtheriefälle, ibid.* 1896 *No.* 29.

Gabritschewsky, *Ueber die Leukocytose bei Diphtherie, Annales de l'Institut Pasteur* 1894 *No.* 10.

Ganghofner, *Erfahrungen über die Blutserumbehandlung bei Diphtherie, Prager med. Woch.* 1895 *No.* 1—3.

Genersich, G., *Bakteriologische Untersuchungen über die sog. septische Diphtherie, Jahrb. f. Kind.* 1894, 38. *Bd.* 2 *u.* 3. *H.*

Germonig, *Bericht über die Behandlung von* 362 *Diphtheriekranken mit Behring'schem Heilserum im Civilspital zu Triest, Wien. klin. Woch.* 1895 *No.* 21 *u.* 22.

Gillet, *La pratique de la sérothérapie, Paris* 1895.

Gläser, *Mitteilungen über* 20 *Jahre Diphtherie im Hamburger allgem. Krankenhause, Zeitschr. f. klin. Med.* 1896, 30. *Bd.* 3. *u.* 4. *H.*

Goebel, C., *Diphtherierecidiv bei Behandlung mit Behring's Heilserum, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 2.

Gordon, G., *Das Diphtherieheilserum in den Pariser Hospitälern, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 3.

Gottstein, A. *u.* **Schleich, C. L.**, *Immunität, Infektionstheorie und Diphtherieserum* 1894.

Gottstein, *Epidemiologische Studien über Diphtherie und Scharlach, Berlin* 1895; *Serumtherapie und Statistik, Ther. Mon.* 1895 *H.* 11; *Ueber gesetzmäfsige Erscheinungen bei*

der Ausbreitung einiger endemischer Krankheiten, *Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 16 *u.* 17; *Ueber Todesfälle, welche bei der Anwendung des Diphtherieheilserums beobachtet worden sind. Ther. Mon.* 1896 *H.* 5.

Greeff, *Die Serumtherapie bei der Diphtherie des Auges und bei postdiphtheritischen Augenmuskellähmungen*, *Dtsch. med. Woch* 1896 *No.* 37.

Gruber, M., *Ueber Schutz- und Heilserum*, *Wien u. Leipzig* 1895.

Habel, V., *Kurze Mitteilung über einen Fall von Nachwirkung des Diphtherieheilserums*, *Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 4.

Haller, P., *Injektion von Diphtherieheilserum mit schweren Folgen*, *Berl. klin. Woch* 1895 *No.* 10.

Hammer (*aus der Universitäts-Kinderklinik in Heidelberg*), *Weitere Erfahrungen über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behring'schen Heilserum*, *Dtsch. med. Woch.* 1896 *No.* 51.

Hansemann, *Mitteilungen über Diphtherie und das Diphtherieheilserum*, *Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 50; *Ueber die Beziehungen des Löffler'schen Bacillus zur Diphtherie*, *Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Phys.* 1895.

Hartung, *Die Serumexantheme bei Diphtherie*, *Jahrb. f. Kind.* 1896, 42. *Bd.* 1. *H.*

Heckel, *Peptonurie nach Serumbehandlung der Diphtherie*, *Münch. med. Woch.* 1895 *No.* 8.

Hecker, *Die Diphtheriesterblichkeit in den gröfseren Städten Deutschlands und in Wien während der Jahre* 1883—1893, *Münch. med. Woch.* 1895 *No.* 18.

Heubner, *Praktische Winke zur Behandlung der Diphtherie mit Heilserum*, *Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 36; *Ueber die Erfolge der Heilserumbehandlung der Diphtherie*, *ibid.* 1895 *No.* 42; *Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behring'schen Heilserum*, *Leipzig* 1895.

Hilbert, *Ueber Diphtherie*, *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 1896, 56. *Bd.* 5. *u.* 6. *H.*

Hryntschak, *Injektion von Behring's Heilserum gegen Diphtherie und deren Folgen*, *Wien. klin. Woch.* 1895 *No.* 5.

Hueppe, *Naturwissenschaftliche Einführung in die Bakteriologie*, *Wiesbaden* 1896.

Johannessen, A., *Ueber Immunisierung bei Diphtherie*, *Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 13; *Ueber Injektionen mit antidiphtherischem Serum und reinem Pferdeserum bei nicht diphtheriekranken Individuen*, *ibid. No.* 51.

Karlinski, *Beeinflufst das Diphtherieheilserum irgendwie den Stoffwechsel im gesunden Organismus? Wien. med. Woch.* 1895 *No.* 8.

Kassowitz, *Epilog zur Heilserumdebatte*, *Wien u. Leipzig* 1895; *Zur Diphtherieserumstatistik*, *Wien. klin. Woch.* 1896 *No.* 17; *Wirkt das Diphtherieheilserum beim Menschen immunisierend? Wien, Moritz Perles*, 1896.

Katz, *Zur Antitoxinbehandlung der Diphtherie*, *Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 29.

Kaupe, *Beitrag zu den Nachkrankheiten nach Injektionen von Diphtherieheilserum* (*Magen-Darmerscheinungen*), *Berl. klin. Woch.* 1895 *No.* 10.

Klipstein, *Ein Erkrankungsfall nach Anwendung des Diphtherieheilserums*, *Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 52.

Körte, W., *Bericht über die Behandlung von* 121 *Diphtheriekranken mit Behring's Heilserum im städtischen Krankenhause am Urban*, *Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 46.

Kohts, *Erfahrungen über das Heilserum*, *Ther. Mon* 1895 *H.* 4.

Kossel, H., *Die Behandlung der Diphtherie mit Behring's Heilserum*, *Berlin* 1895; *Zur Statistik der Serumtherapie gegen Diphtherie*, *Dtsch. med. Woch.* 1896 *No.* 22.

Kretz, *Bericht über die Obduktionsbefunde an* 200 *Diphtherieleichen mit besonderer Rücksicht auf die mit Heilserum behandelten Fälle*, *Wien. klin. Woch.* 1895 *No.* 14.

Krieger, G. E., *Antitoxin and Spermin, and their relation to natural chemism*, *Medicine* 1895 *No.* 7, *ref. im Centralbl. f. inn Med.* 1896 *No.* 19.

Krückmann, *Ein Vergiftungsfall mit Behring'schem Diphtherieheilserum*, *Ther. Mon.* 1896.

Kurth, H., *Die Ergebnisse bei der allgemeinen Anwendung des Diphtherieheilserums in Bremen etc.*, *Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 27—29.

Langerhans, *Tod durch Heilserum*, *Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 27.

Lebreton *et* **Magdeleine**, *Trois mois d'intubation et de sérothérapie à l'hôpital des enfants malades*, *Méd. moderne* 1895 *No.* 10.

Lemoine, J., *Accidents mortels dus probablement à la sérothérapie*, *France méd.* 1895 *No.* 28.

Löffler, *Die lokale Behandlung der Rachendiphtherie*, *Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 42.

Löhr, *Ueber Immunisierungsversuche gegen Diphtherie*, *Jahrb. f. Kind.* 43. *Bd.* 1. *H.*

Loos, *Untersuchungen über das Verhalten des Blutserums gesunder und diphtheriekranker Kinder zum Diphtherietoxin*, *Wien. klin. Woch.* 1896 *No.* 22.

Lublinski, W., *Ueber eine Nachwirkung des Antitoxins bei Behandlung der Diphtherie*, *Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 45.

Marcuse, P., *Beitrag zu den schädlichen Nebenwirkungen des Diphtherieheilserums*, *Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 35.

Marmorek, A., *Le streptocoque et le sérum antistreptococcique*, *Annales de l'Institut Pasteur T.* 9, 1895 *No.* 7, 593.

Martin, M., *Sur la technique du diagnostic bactériologique et la sérothérapie de la diphthérie, Progrès méd.* 1894 *No.* 41, 42.

Mendel, *Hauthämorrhagien nach Behring's Heilserum, Berl. klin. Woch.* 1894 *No.* 48.

Moizard *et* **Perregaux,** 231 *mit Heilserum behandelte Diphtheriefälle aus dem Hospital Trousseau, Journ. de méd. et de chir. prat.* 1894 *No.* 24, *refer. im Centralbl. f. inn. Med.* 1895 *No.* 22.

Monti, *Ueber Behring's Heilserumtherapie der Diphtherie, Wien. med. Woch.* 1895 *No.* 8—10; *Weitere Beiträge zur Anwendung des Heilserums gegen Diphtherie, Arch. f. Kind.* 21. *Bd.* 1896 *H.* 1—3.

Müller, E., *Untersuchungen über das Vorkommen von Diphtheriebacillen in der Mundhöhle von nicht diphtheritischen Kindern innerhalb eines großen Krankensaales, Jahrb. f. Kind.* 43. *Bd.* 1. *H.*

Müller, K., *Die Serumtherapie bei Diphtherie in Theorie und Praxis nach eigenen Beobachtungen in der chirurgischen Klinik zu Halle,* 1896.

Nolen, W., *Erfahrungen über das Heilserum in einer Hausepidemie von Diphtherie, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 23.

Orlowski, W., *Ueber die antitoxischen Eigenschaften des Blutserums bei Kindern, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 25.

Paltauf, R., *Bemerkungen zu dem Falle von plötzlichem Tode eines Kindes nach einer präventiven Injektion von Behring's Heilserum, Wien. klin. Woch.* 1896 *No.* 16.

Pfeiffer, R., *Ein neues Grundgesetz der Immunität, Dtsch. med. Woch.* 1896 *No.* 7 *u.* 8.

Poehl, A., *Die Immunitäts- und Immunisationstheorien vom biologisch-chemischen Standpunkte betrachtet, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 6.

Poix, Gaston, *Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphthérique (son action sur l'organisme, ses accidents), Thèse, Paris, G. Steinheil,* 1896 (*mit Litteraturverzeichn.*).

Purjesz, *Zur Kritik der Diphtherietherapie mit besonderer Berücksichtigung der Serumtherapie, Wien. med. Pr.* 1895 *No.* 11.

v Ranke, *Weitere Erfahrungen mit dem Diphtherieserum, Münch. med. Woch.* 1895 *No.* 8.

Ritter, J., *Weitere Mitteiluagen über die ansteckende Halsbräune (Diphtherie) und die Blutserumbehandlung derselben, Wien. med. Woch.* 1895 *No.* 16—20.

Rosenthal, E., *The treatment of diphtheria with diphtheria-antitoxin, Philadelphia* 1896.

Roux, *Die Behandlung der Diphtherie mit Heilserum, Wien. med. Pr.* 1894 *No.* 38.

Seibert, A., *u.* **Schwyzer, F.,** *The cause of sudden death after antitoxin injections, New York Med. Journ.* 1896 *May* 30.

Silberschmidt, *Bakteriologisches über Diphtherie, Münch. med. Woch.* 1895 *No.* 9.

Soerensen, *Versuche mit Serumtherapie bei Diphtherie im Blegdamspitale in Kopenhagen, Ther. Mon.* 1896, 3. *u.* 8. *H.*

Smirnow, G., *Ueber das künstlich dargestellte Diphtherieantitoxin, Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 27 (*vergl. auch ibid.* 1894 *No.* 30 *u.* 1895 *No.* 30, 31).

Soltmann, *Die Resultate mit dem Behring'schen Heilserum im Kinderkrankenhaus* 1895, *Jahrb. f. Kind.* 1896, 42. *Bd.* 1. *H.*

Springorum, *Bericht über* 206 *mit Behring'schem Heilserum behandelte Diphtherieerkrankungen, Münch. med. Woch.* 1895 *No.* 31 *u.* 32.

Spronck, *Le diagnostic bactériologique de la diphthérie contrôlé par le sérum antidiphthérique, La Semaine méd.* 1896 *No.* 12; *Ueber die vermeintlichen „schwachvirulenten" Diphtheriebacillen" des Conjunctivalsackes und die Differenzierung derselben von dem echten Diphtheriebacillus mittels des Behring'schen Heilserums, Dtsch. med. Woch.* 1896 *No.* 36.

Strassmann, F., *Tod durch Heilserum? Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 23.

Schanz, *Die Bedeutung des sog. Xerosebacillus bei der Diagnose der Diphtherie, Berl. klin. Woch.* 1896 *No.* 12.

Schlesinger, *Die Leukocytose bei Diphtherie, Arch. f. Kind.* 1896, 5. *u.* 6. *H.*

Schober, *Ueber die Wirksamkeit der Immunisierung bei Diphtherie, Inaug.-Diss. Königsberg* 1895.

Thomas, A. M., *Report of an experience with antitoxin at the Nursery and Child's Hospital, Med. Record* 1895, *Juni* 15, *ref. im Centralbl. f. inn. Med.* 1895 *No.* 51.

Timmer, H., *Die Serumtherapie bei Diphtherie im Kinderkrankenhause zu Amsterdam, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 7.

Treymann, O., *Ein Fall von akuter hämorrhagischer Nephritis nach Anwendung des Behringschen Diphtherieheilserums, Dtsch. med. Woch.* 1894 *No.* 51; *vergl. ibid.* **Schwalbe, J.,** *Akute hämorrhagische Nephritis bei Diphtherie (ohne Heilserumbehandlung).*

Wassermann, A., *Ueber die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.* 1895, 19. *Bd.* 405.

Welch, W. H., *The treatment of diphtheria by antitoxin, Transactions of the Assoc. of Americ. Phys. Vol.* 10, 1895.

Wesener, F., *Mitteilungen zur Behandlung der Diphtherie mit Behring'schem Heilserum, Münch med. Woch.* 1895 *No.* 37 *u.* 38.

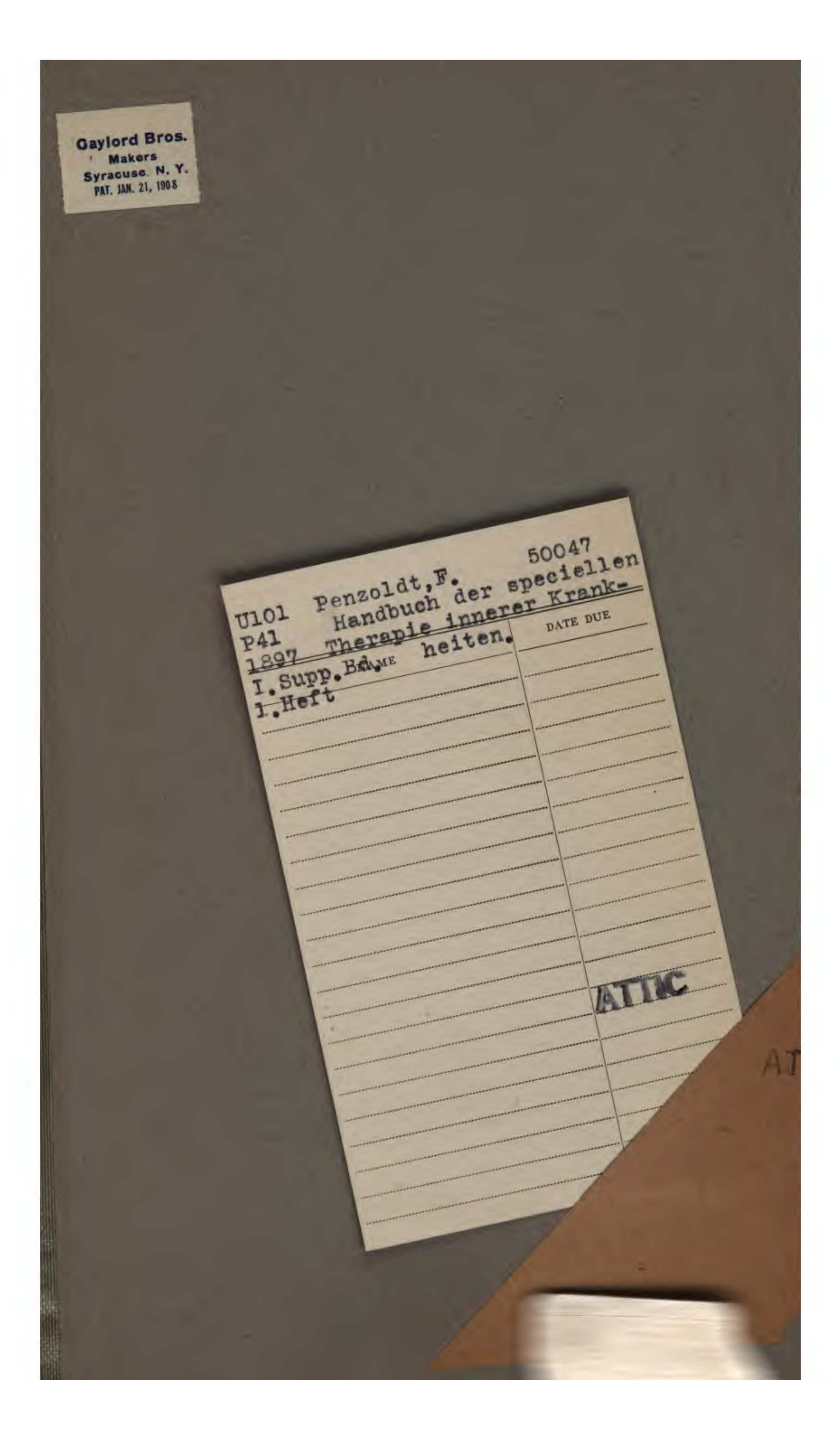
v. Widerhofer, *Ueber* 100 *mit Behring's Heilserum behandelte Fälle von Diphtherie, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 2; *Schlufswort zur Serumdebatte, Wien* 1895.

Winters, *Klinische Beobachtungen über den Gebrauch des Antitoxins bei Diphtherie, Med. News* 1896 *No.* 25, *ref. in Ther. Mon.* 1896, 8. *H.; vergl. auch* **Brannan**, *Kritische Analyse von Winters' klinischen Beobachtungen, ibid.*

Zielenzinger, *Einige Fälle von Exanthemen nach Behandlung mit Diphtherieheilserum, Dtsch. med. Woch.* 1895 *No.* 35.

Verhandlungen des VIII. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. in Budapest 1894, *der Berliner med. Ges* 1894 *u.* 1895, *der K. K. Ges. der Aerzte in Wien* 1895, *des Kongr. f. inn. Med. zu München* 2.—5. *April* 1885, *der* 12. *Vers. der Ges. f. Kinderheilk. (Naturforschervers. in Lübeck), Wiesbaden* 1896; *Report of the medical superintendents upon the use of antitoxic serum in the treatment of diphtheria in the hospitals of the board during the year* 1895, *London* 1896. — *Sammelforschung des Deutschen Kais. Gesundheitsamtes, Bericht des Komitees für die Sammelforschung der American Paediatric Society über die Beh. der Diphtherie mit Heilserum in der Privatpraxis, Dtsch. med. Woch.* 1896 *No.* 27; *ferner Litteraturverzeichnisse in Ther. Mon.* 1895 *No.* 7 *und* 1896, 2. *H.*

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 1638



Gaylord Bros.
Makers
Syracuse. N. Y.
PAT. JAN. 21, 1908
U101 Penzoldt, F. 50047
Handbuch der speciellen
P41 Therapie innerer Krank-
1897 heiten.
I. Supp. Bd.
1. Heft
NAME
DATE DUE
ATTIC

